

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde am Klinikum der
Justus Liebig - Universität Gießen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin der
Justus Liebig - Universität Gießen

DIE BIOKINETIK DES EISENS BEI KINDERN MIT INFEKTEN

vorgelegt von
Hans Berendonk
Dankmarshausen

Gießen 1974

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde am Klinikum der
Justus Liebig - Universität Gießen

Inaugural - Dissertation 3
zur Erlangung des Doktorgrades 5
des Bereiches Humanmedizin der 10
Justus Liebig - Universität Gießen 11

DIE BIOKINETIK DES EISENS BEI KINDERN MIT INFEKTEN

vorgelegt von
Hans Berendonk
Dankmarshausen

Gießen 1974



- Dekan: Prof. Dr. med. Ringleb
- Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. med. Gladtko
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. v. Hattingberg
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Róka

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. METHODIK	5
2.1. Einführung	5
2.2. Serumeisenbestimmung	5
2.3. Blutentnahme	10
2.4. Kinetik endogener Substanzen	11
2.5. Patientengut	17
3. ERGEBNISSE	20
3.1. Veränderungen des Serumeisenspiegels und des Eisenstoffwechsels bei er- wachsenen Infektpatienten und im Tierexperiment nach dem Schrifttum..	20
3.2. Veränderungen des Serumeisenspiegels und des Eisenstoffwechsels bei Kin- dern mit Infekten sowie tierexperi- mentelle Ergebnisse aus dem Schrift- tum	35
3.3. Eigene Ergebnisse	46
3.3.1. Ergebnisse bei gesunden und kranken Kindern unter Beibe- haltung der in der Literatur gefundenen Einteilung in drei Altersgruppen sowie Berech- nung der Regression gegen das Lebensalter	47

3.3.2. Ergebnisse bei Zusammenfassung der drei Altersklassen zu ei- ner Gruppe und Berechnung der Regressionsgeraden	69
3.3.3. Ergebnisse bei Anwendung der einfachen Varianzanalyse und Aufschlüsselung von Signifi- kanzen durch den Scheffé-Test sowie Durchführung des "t"- Test für paarige Stichproben..	92
4. DISKUSSION	103
5. ZUSAMMENFASSUNG	115
6. LITERATURVERZEICHNIS	117
7. LEBENSLAUF	131

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Welche Bedeutung dem Eisen in der Heilkunde zukommt, erkennt man daraus, daß bereits erste schriftliche Aufzeichnungen über das Heilmittel Eisen auf aegyptischen Papyri gefunden wurden.

Eisen fand in der Antike vielfache Verwendung. So berichtet Plinius beispielsweise, daß dieses Metall nicht nur bei Brust- und Lendenschmerzen, sondern auch bei Dysenterie und Splenomegalie verordnet wurde. Auch Paracelsus wußte bereits um den günstigen Einfluss des Kühlwassers der Schmiede auf Patienten mit Milzvergrößerung.

Im Jahre 1713 entdeckten dann LEMERY und GEOFFRY das Vorkommen von Eisen im menschlichen und tierischen Körper durch den Nachweis in der Blutmasse (zitiert nach SCHULTEN und Mitarbeiter).

Die allgemeine Anwendung des Eisens fand erst eine Einengung, als 1746 MENGHENI dieses Metall als zentralen Bestandteil des Blutfarbstoffes entdeckte. Seit dieser Zeit wurde Eisen fast ausschließlich bei Blutarmut eingesetzt.

Die Physiologie von Resorption, Transport und Wirkung auf die Blutbildung und Ausscheidung wurde in den letzten 30 Jahren in ihren Wechselbeziehungen weitgehend aufgeklärt. Waren es im Jahre 1925 FONTES und THIVOLLE, die eine geringe Menge Eisen außerhalb des Haemoglobins im Blut bzw. im Serum nachwiesen (zitiert nach SCHAPIRA),

so machten 1934 THOENES und ASCHAFFENBURG auf Besonderheiten des Eisens im Serum des wachsenden Organismus aufmerksam.

Die Arbeiten von HEILMEYER und PLÖTNER (1937) gaben durch die Verwendung hinreichend empfindlicher kolorimetrischer Methoden zur Bestimmung des Serumeisens einen entscheidenden Impuls. Diese Untersuchungen erhielten in den folgenden Jahren durch die Verwendung radioaktiv markierten Eisens einen weiteren Auftrieb (HAHN et al.).

Jetzt war es möglich geworden, die früher erhobenen chemischen Bilanzuntersuchungen zu bestätigen. Zugleich konnte nun der gesamte Weg des Eisens vom Darm zu den Depots (Leber und Milz) und von dort zu den Blutbildungsstätten im Knochenmark bis hin zum Abbau in der Milz verfolgt werden.

Kommt HEILMEYER und PLÖTNER das Verdienst zu, den Eisenstoffwechsel beim Erwachsenen untersucht zu haben, so war es vor allem VAHLQUIST (1941), der eine umfassende Studie über das Verhalten der Serumeisenkonzentration unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen bei Kindern veröffentlichte.

DOCTOR, RIND und GLADTKE konnten 1968 nachweisen, daß im Kindesalter bei gesunden Individuen die enterale Eisenabsorption ein altersabhängiges Verhalten zeigt. Zugleich wurde von diesen Autoren deutlich gemacht, daß infektkrankte Kinder eine verminderte Eisenabsorption bei enteraler Verabreichung aufweisen.

In der Literatur finden sich jedoch sehr unterschiedliche Angaben über die enterale Eisenaufnahme beim Infekt. So ermittelten DUBACH und Mitarbeiter, PITCHER und Mitarbeiter sowie KEIDERLING und Mitarbeiter bei fieberhaften Infekten Erwachsener eine gesteigerte intestinale Absorption von Eisen.

JEFFREY und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit chronisch rheumatisch bedingter Arthritis eine erhöhte enterale Eisenaufnahme. Die Absorption zeigte sich umso größer, je stärker der Grad der Infektanämie ausgeprägt war und umso niedriger, je höher die Blutsenkungsgeschwindigkeit war. Das heißt, je aktiver der Krankheitsprozess war, umso weniger wurde absorbiert.

In der vorliegenden Arbeit soll eine Aussage gemacht werden über die Kinetik des Serumeisens bei Kindern verschiedener Altersstufen während akuter Infekte und in der Phase der Reparation.

Da sich die Verwendung radioaktiver Substanzen für den wachsenden Organismus aus vielerlei Gründen verbietet, haben wir nach dem DOSTSCHEN Verfahren die Größen des parenteralen Eisenumsatzes während der akuten Phase bzw. der Reparationsphase errechnet.

Bei diesen Untersuchungen sind wir zugleich der Frage nachgegangen, ob der von HEILMEYER und PLÖTNER sowie von BÜCHMANN und HEYL beim Erwachsenen und von SCHÄFER u.a. bei Kindern beschriebene Mechanismus eines Abfalls des Serumeisenspiegels

(HEILMEYER und PLÖTNER deuteten dieses Phänomen als einen erhöhten Abstrom ins reticuloendotheliale System) während akuter Infekte und eines Anstiegs auf zum Teil höhere Werte als normal nach Abklingen der akuten Erscheinungen auch mit Veränderungen im Bereich der Eisenstoffwechselkinetik bei Kindern im akuten Infekt und in der Reparationsphase einhergeht.

Bei früheren Untersuchungen über die enterale Eisenabsorption bei gesunden und kranken Kindern hatten DOCTOR, RIND und GLADTIKE im akuten Infekt bei Kindern eine verminderte enterale Eisenabsorption gefunden, in der Reparationsphase zeigten diese Kinder jedoch eine deutliche erhöhte enterale Eisenaufnahme.

In diesem Zusammenhang wurde von den Autoren darauf hingewiesen, daß sie beim akuten Infektgeschehen eine Steigerung der Aktivität des Eisenstoffwechsels gefunden hatten.

Da bereits von anderen Autoren (SCHÄFER 1940, Bilanzuntersuchungen) bei enteraler Eisengabe eine vermehrte Absorption im Infektstadium gefunden wurde und sich später mit Hilfe von radioaktiv markiertem Fe ebenfalls bei Infektpatienten (Erwachsene) eine erhöhte enterale Eisenabsorption herausstellte (KEIDERLING, DISCHLER, WAGNER und LORENZ 1964), schien es angebracht, durch entsprechende Untersuchungen Daten über die Aktivität des Eisenstoffwechsels bei Kindern im akuten Infektstadium und in der Reparationsphase zu gewinnen.

2. METHODIK

2.1. Einführung

Die Berechnung pharmakokinetischer Daten erfolgt aus Konzentrationsverlaufskurven. Um durch die erforderlichen mehrfachen Blutentnahmen die Homöostase nicht zu stören und die Belästigung für die Patienten in einem vertretbaren Rahmen zu halten, wurde die Eisenbestimmung im Mikrolitermaßstab mit Hilfe von Bathophenanthrolin durchgeführt (RIND, GLADTKE und DOST 1965; DOCTOR, RIND und GLADTKE 1968; WERNER und GLADTKE 1970).

2.2. Serumeisenbestimmung

Die Bathophenanthrolinmethode beruht darauf, daß Eisen-II-Ionen mit Bathophenanthrolin im schwach sauren Milieu ein rot gefärbtes, lösliches Komplexsalz bilden, das sich zur photometrischen Bestimmung eignet.

Der Analysengang läuft folgendermaßen ab: Serum wird zunächst mit Salzsäure versetzt, um das Eisen aus der Eiweißbindung zu lösen und gleichzeitig in den zweiwertigen Zustand zu überführen. Nach Einwirkung der Salzsäure über 30 Minuten wird Trichloressigsäure zur Enteiweißung unter Zusatz von Thioglykolsäure als Reduktionsmittel zugegeben, das gefällte Protein wird scharf abzentrifugiert. Der Überstand wird mit gesättigter Natrium-Acetatlösung auf ein pH von ungefähr fünf gepuffert,

danach erfolgt der Zusatz von Bathophenanthrolin und nach weiteren 30 Minuten die Messung der Extinktion im Photometer bei 546 nm.

Bei der Durchführung der Analyse muß eine Verunreinigung durch Fremdeisen möglichst ausgeschlossen werden. Aus diesem Grunde wurden alle Lösungen mit eisenfreiem Wasser angesetzt, das durch Redestillation in einer eisenfreien Glasapparatur gewonnen wurde. Die verwendete Trichloressigsäure und die Natrium-Acetatlösung sind im Handel eisenfrei erhältlich. Die benutzten Glasgefäße und die zur Aufbewahrung der Reagentien benötigten Polyäthylenflaschen wurden nach der normalen labormäßigen Reinigung für mindestens 24 Stunden in sechs-n Salzsäure gelegt und anschließend gründlich mit eisenfreiem Wasser gespült.

Die Analyse wurde in Polyäthylenkunststoffröhrchen (0,4 Milliliter) des Beckmann Mikroliter System durchgeführt, die keiner Reinigung unterzogen wurden, da sie sich aufgrund wiederholter Kontrollen als eisenfrei erwiesen haben.

Weiterhin aus dem Beckmann System kamen noch die Schüttelmaschine (Micromixer) sowie eine hochtourige Zentrifuge (Microfuge) zur Anwendung.

Zum Pipettieren wurden selbstgefertigte Konstriktionspipetten aus Polyäthylen nach MATTENHEIMER benutzt, die nach Abschluss jeder Bestimmungsserie in 1 n Salzsäure gereinigt und anschließend ebenfalls mit eisenfreiem Wasser gespült wurden. Die Bestimmung der Extinktion wurde mit dem Eppendorf Photometer vorgenommen, dazu wurden Mikrodurchflusssküvetten mit einer Schichtdicke von zehn Millimeter und einem Volumen von 200 Mikroliter verwendet.

Folgende Reagentien kamen zur Anwendung:

0,75 n Salzsäure (Flasche Fixanal mit eisenfreiem Wasser auf 1.000 ml auffüllen = 1n, davon 75 ml auf 100 ml mit eisenfreiem Wasser auffüllen = 0,75 n).

40 % Trichloressigsäure - Thioglykolsäuregemisch:
40 g eisenfreie Trichloressigsäure in etwa 80 ml eisenfreiem Wasser lösen, 1,25 ml 80 % thioglykolsäure hinzufügen und mit eisenfreiem Wasser auf 100 ml auffüllen.

gesättigte Natrium-Acetatlösung:

etwa 150 g wasserfreies, eisenfreies Natrium-Acetat (Firma E. Merck AG, Darmstadt) in 100 ml eisenfreiem Wasser ergeben etwa eine gesättigte Natrium-Acetat-Lösung.

0,02 % Bathophenanthrolinlösung:

20 mg Bathophenanthrolin-Disulfosäure-Dinatriumsalz in 100 ml eisenfreiem Wasser lösen.

Um die Eisenfreiheit der angeführten Reagentien zu kontrollieren, wurde bei jeder Bestimmungsserie ein Reagentienleerwert (im Doppelansatz) mitgeführt. Die Extinktion dieser Leerwerte lag in der Regel zwischen 0,005 und 0,015.

Erreichte die Extinktion der Leerwerte höhere Werte als 0,025, so wurde nach der fehlerhaften Lösung gesucht und diese verworfen. Zur weiteren Kontrolle wurde bei jeder Serie ein industrieller Eisenstandard in eiweißhaltiger Lösung (Lab-Trol) ebenfalls im Doppelansatz mitgeführt.

Der Analysengang war folgender:

- 0,100 ml Serum
- 0,030 ml 0,75 n HCl schütteln, eine Minute zentrifugieren, 30 Minuten stehen lassen.
- 0,025 ml 40 % Trichloressigsäure + Thioglykolsäure schütteln, vier Minuten zentrifugieren, 30 Minuten stehen lassen, davon
- 0,100 ml Überstand
- 0,050 ml gesättigte Natrium-Acetatlösung schütteln, eine Minute zentrifugieren, 30 Minuten stehen lassen.
- 0,100 ml 0,02 % Bathophenanthrolinlösung schütteln, eine Minute zentrifugieren, 30 Minuten stehen lassen.

Die Messung der Extinktion erfolgt dann im Eppendorf Photometer bei einer Wellenlänge von 546 nm.

Mit Hilfe von Mohr'schem Salz ($\text{FeSO}_4 (\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4 + 6 \text{H}_2\text{O}$) wurde die Eichkurve angefertigt.

Dazu wurde Mohr'sches Salz (Molekulargewicht: 392,16) im Exsikkator über Calciumchlorid mehrere Tage lang getrocknet. 70,2 mg dieses konstant getrockneten Mohr'schen Salzes (70,2166 Milligramm Mohr'sches Salz enthalten 10,0 Milligramm Eisen) wurden eingewogen, in rund vier ml 0,5 n Salzsäure gelöst und mit eisenfreiem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Somit ergab sich eine Stammlösung von 10 mg Fe auf 100 ml. Von dieser Stammlösung werden 10 ml mit eisenfreiem Wasser auf 100 ml aufgefüllt, so daß in der Arbeitslösung 1,0 mg Fe pro 100 ml enthalten sind, was wiederum 0,01 mg Fe in 1 ml entspricht.

Verschiedene Verdünnungen dieser Arbeitslösung wurden neben einem Reagentienleerwert und einem industriellen Standard (Lab-Trol) dem oben beschriebenen Analysengang unterworfen. Die nach Abzug des Leerwertes ermittelten Extinktionen wurden in ein Koordinatensystem eingetragen, die Punkte ließen sich zwanglos zu einer durch den Nullpunkt verlaufenden Geraden verbinden. Im Messbereich folgte die Eichkurve dem Lambert-Beer'schen Gesetz. Die Richtigkeit der Eichkurve wurde durch einen mitgeführten industriellen Standard bestätigt.

Bereits bei früher durchgeführten Untersuchungen, bei der die Eisenbestimmung im Serum mit der gleich Methode durchgeführt wurde, sind statistische Werte über Varianz- und Standardabweichung ermittelt worden (Inaugural-Dissertation von S. DOCTOR, Gießen, 1967). Dabei konnte gezeigt werden, daß bei Serien-eisenbestimmungen im Konzentrationsbereich zwischen

50 und 180 Gamma pro 100 ml die Standardabweichung zwischen 2,4 und 0,8 Prozent liegen. Somit zeigt die Methode ein ausgezeichnetes Maß an Genauigkeit. Ebenso sind von GLADTKE und DOCTOR Wiederfindungsversuche durchgeführt worden, die zeigten, daß auch bei Bestimmungen im proteinhaltigen Milieu keine Eisenverluste auftraten.

2.3. Blutentnahme

Das Blut wurde mittels Lanzettenstich aus dem Kapillargebiet entnommen, bei Säuglingen und Kleinkindern aus der Ferse, bei größeren Kindern aus der Fingerbeere. Durch Verwendung einer silikonhaltigen Salbe (Hemo-Lube) konnte ein vorzeitiges Verkleben der Wundränder vermieden werden, so daß es möglich war, aus einem Lanzetteneinstich mehrere Blutentnahmen zu machen. Der erste Blut tropfen nach Lanzettenstich wurde verworfen, um eine Verunreinigung mit Fremdeisen zu vermeiden. Eine sich gelegentlich einstellende Hämolyse stört die Eisenbestimmung nicht, wie sich bei wiederholten Doppelbestimmungen einer hämolytischen und einer nicht hämolytischen Probe ergeben hat. Die Extinktionsdifferenzen lagen innerhalb der Standardabweichung.

2.4. Kinetik endogener Substanzen

Von DOST wurde 1953 in die wissenschaftliche Terminologie der Begriff "Pharmakokinetik" eingeführt. Man versteht unter Pharmakokinetik die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon. Die Grundvorstellung der Pharmakokinetik ist dabei die, den Organismus als offenes System zu betrachten, das sich in einem Gleichgewichtszustand befindet und nach jeder Störung wieder diesem bevorzugten Zustand zustrebt. Mit anderen Worten kann man diesen Normalzustand des Organismus als steady state oder zutreffender als Fließgleichgewicht (v. BERTALANFFY) bezeichnen.

Durch zahlreiche Untersuchungen hat man inzwischen festgestellt, daß das Verhalten der körpereigenen sowie der meisten bekannten körperfremden Stoffe im Prinzip einfachen Regeln folgt, die sich mathematisch ausdrücken lassen. Nach Verabfolgung verteilen sich diese Substanzen im Organismus in einem mehr oder weniger exakt definierten Verteilungsraum, die Konzentration verhält sich umgekehrt proportional zur Größe dieses Raumes und direkt proportional zur zugefügten Dosis.

Die Elimination erfolgt mit wenigen Ausnahmen proportional zur Konzentration, folgt also einer Exponentialfunktion und ist somit ein Maß der Leistungsfähigkeit aller an der Elimination beteiligten Organe oder Organsysteme.

Nach DOST ist es möglich, mit Hilfe der Analyse der Konzentrationsverlaufskurve nach intravenöser Injektion die einzelnen Stoffwechselfparameter, zum Beispiel die Eliminationsgeschwindigkeit, das Verteilungsvolumen und bei endogenen Substanzen auch Angaben über den Transfer zu erhalten.

Aus dem bisher Gesagten lässt sich ohne Schwierigkeit folgern, daß sowohl ein erhöhter Zustrom wie auch ein verminderter Abstrom eines Stoffes eine Erhöhung seiner Konzentration im Blut zur Folge haben muß. Andererseits wird es durch einen verminderten Zufluss oder eine beschleunigte Elimination zur Senkung des Blutspiegels kommen. Ein vermehrter Zustrom der Stoffwechselsubstanz und eine gleichzeitige Erhöhung der Elimination führen dagegen bei entsprechender Größenordnung der Veränderungen nicht zwangsläufig zur Änderung der Konzentration im Blut.

Bestimmung von Stoffwechselstandardgrößen

Bei der von DOST entwickelten Methode wird das Fließgleichgewicht durch eine einmalige intravenöse Belastung mit einer genau abgemessenen Dosis des zu untersuchenden Stoffes gestört. Nach Durchmischung im Verteilungsraum wird die Substanz in gleichmäßiger Konzentration nachzuweisen sein und mehr oder minder rasch eliminiert werden. Die Elimination erfolgt dabei in der Regel proportional zur Konzentration, sie entspricht somit einer Exponentialfunktion, der Form:

$$y = y_0 \cdot e^{-kt} \quad (1)$$

Bei Stoffen wie Eisen, bei denen durch einen konstanten endogenen Zustrom in Ruhe eine konstante Nüchternkonzentration aufrecht erhalten wird (steady state bzw. Fließgleichgewicht), gilt:

$$c_t - c^{\infty} = (c_0 - c^{\infty}) \cdot e^{-k_2 t} \quad (2)$$

Hierbei bedeuten:

c_t = Konzentration zu jedem beliebigen Zeitpunkt t

c_0 = fiktive Anfangskonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$

c^{∞} = Nüchternkonzentration

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k_2 = Eliminationskonstante

Diese Exponentialfunktion stellt sich im halblogarithmischen Raster als eine Gerade dar.

Es kann deshalb ohne Schwierigkeiten auf dieser Geraden die Eliminationshalbwertszeit abgegriffen werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist jene Zeit, in der die Konzentration jeweils um die Hälfte absinkt. Aus der die Elimination beschreibenden Geraden im halblogarithmischen Raster kann man noch einen weiteren Wert entnehmen. Durch die Verlängerung der Geraden bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate $t = 0$ erhält man jene Konzentration c_0 , die sich ergeben würde,

wenn zu dem Zeitpunkt der Injektion des Teststoffes bereits ein Diffusionsgleichgewicht bestanden haben würde.

Die Kenntnis des Wertes c_0 , der fiktiven Anfangskonzentration, ist für die Berechnung des Verteilungsvolumens bzw. des Distributionskoeffizienten erforderlich:

$$V = \frac{D}{c_0 - c^*} \quad (3)$$

bei Bezug auf das Körpergewicht

$$\Delta' = \frac{D / \text{KG}}{c_0 - c^*} \quad (3a)$$

Hierbei bedeutet D/KG Dosis / KG Körpergewicht.

In der Gleichung (2) taucht der Parameter k_2 = Eliminationskonstante auf. Dieser Wert, der die Neigung der Geraden im halblogarithmischen Raster anzeigt, ist ein Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit und steht somit in Beziehung zur Eliminationshalbwertszeit. Setzt man in Gleichung (2) für den beliebigen Konzentrationswert c_t jene Konzentration ein, die genau halb so groß ist wie die Anfangskonzentration $c_0 - c^*$, nämlich

$$\frac{c_0 - c^*}{2},$$

so erhält man folgende Gleichung:

$$\frac{c_0 - c^*}{2} = (c_0 - c^*) \cdot e^{-k_2 t 50 \%}$$

Diese Konzentration wird definitionsgemäß nach Ablauf der Eliminationshalbwertszeit erreicht, somit entspricht t hier auch der Eliminationshalbwertszeit.

Durch Division mit $c_0 - c^*$ erhält man

$$\frac{1}{2} = e^{-k_2 t} \quad 50 \%$$

Durch Logarithmieren und durch weiteres Umformen ergibt sich folgende Beziehung:

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_2} \quad (4)$$

oder

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{50\%}} \quad (5)$$

Die Eliminationskonstante k_2 gibt an, wieviel von der im Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz pro Zeiteinheit umgesetzt wird. Die Dimension für k_2 ist h^{-1} und ist für den betreffenden Stoff eine charakteristische Größe.

Aus der Multiplikation von k_2 mit der Größe des Verteilungsvolumens ergibt sich ein Wert in der Dimension ml/Min. oder ml/Stunde. Dieses Produkt stellt jenes Plasmavolumen dar, das pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz geklärt wird; es handelt sich somit um die totale Clearance.

$$CL_{tot} = k_2 \cdot V \quad (6)$$

Liegt für einen Stoff ein Fließgleichgewicht vor, so ist Einfuhr gleich Ausfuhr, es muß also im Verteilungsvolumen ein Diffusionsgleichgewicht bestehen; hierbei handelt es sich um den leicht austauschbaren Pool

$$Pl = c^{\text{m}} \cdot V \quad (7)$$

Bei Bezug auf das Körpergewicht tritt der Distributionskoeffizient anstelle des Verteilungsvolumens:

$$Pl = c^{\text{m}} \cdot \Delta' \quad (\text{mg/g}) \quad (7a)$$

Als eine weitere wichtige Größe interessiert noch der Transfer. Es handelt sich hierbei um diejenige Menge eines Stoffes, die pro Zeiteinheit durch das Blut umgesetzt wird. Dieser Wert ergibt sich aus der Multiplikation von Umsatzkonstante (Eliminationskonstante) mit dem Pool

$$Tf = k_2 \cdot Pl$$

$$Tf = k_2 \cdot c^{\text{m}} \cdot V$$

$$Tf = \frac{k_2 \cdot c^{\text{m}} \cdot D}{c^0 - c^{\text{m}}}$$

2.5. Patientengut

Zur Bestimmung der einzelnen Parameter (Nüchternwert, Halbwertszeit, Eliminationskonstante, Pool, Transfer, Verteilungsvolumen und Clearance) wurden insgesamt 45 Kinder, die mit einer fieberhaften Erkrankung zur stationären Aufnahme gekommen waren, einer zweimaligen intravenösen Eisenbelastung unterzogen.

Zum Vergleich wurden außerdem noch 15 Kinder einer zweimaligen intravenösen Eisenbelastung unterzogen, die aus anderen Gründen stationär behandelt wurden und bei denen aufgrund der klinischen Erfahrungen und der klinisch-chemischen Untersuchungen kein Hinweis auf eine Eisenstoffwechselstörung vorlag.

In Anlehnung an die Arbeiten von RIND, GLADTKE und DOST sowie von DOCTOR, RIND und GLADTKE wurde die vorgeschlagene Einteilung der Patienten in drei Altersgruppen beibehalten.

Danach umfasst die Altersgruppe I Kinder bis zu einem Alter von sechs Monaten. In der Altersgruppe II werden die sechs bis 24 Monate alten und in der Altersgruppe III die zwei bis 15 Jahre alten Kinder zusammengefasst.

In der Gruppe der erkrankten Kinder wurde so vorgegangen, daß die erste intravenöse Eisenbelastung praktisch immer am Tag nach der Aufnahme erfolgte, d. h. im akuten Krankheitsstadium. Als akute Krankheitsbilder wurden zum Beispiel folgende Erkrankungen angesehen:

Pneumonie bzw. Bronchopneumonie, Meningitis, Encephalitis, Pseudocroup, Dyspepsie, Infekt der oberen Atemwege.

Die zweite intravenöse Eisenbelastung wurde immer dann durchgeführt, wenn aufgrund der klinischen Symptomatik, d. h. nach Entfieberung oder nach Normalisierung der Stühle und aufgrund des subjektiven Verhaltens des Kindes geschlossen werden konnte, daß die akuten Krankheitszeichen abgeklungen waren.

Die intravenösen Eisenbelastungen bei den 15 Vergleichskindern wurden überwiegend im Abstand von zwei Tagen durchgeführt.

Da durch die Untersuchungen von RIND, GLADTKE und DOST sowie von WERNER und GLADTKE ein Tagesrhythmus der Serumeisenkonzentration nachgewiesen ist, wurden sämtliche intravenösen Eisenbelastungen bei allen Patienten morgens zwischen 8.00^h bis 9.00^h durchgeführt.

Um den Einfluss des Nahrungseisens auszuschalten, wurden die Kinder mindestens acht Stunden vor Belastung nüchtern gelassen; bei Säuglingen wurde darauf geachtet, daß die letzte Nahrungsaufnahme mindestens sechs Stunden vor Versuchsbeginn lag.

Bei der intravenösen Belastung wurden 70 μ Eisen pro kg Körpergewicht (Ce - Ferro^R) injiziert. Vor und fünfmal in geeigneten Zeitabständen nach der Injektion wurde

dann die Serumeisenkonzentration nach der Mikroli-
termodifikation der Bathophenanthrolinmethode im
Kapillarblut bestimmt.

E i s e n s t o f f w e c h s e l

	gesunder Kinder/ Doppelbelastung	akut erkrankter Kinder/ Doppelbelastung
Gruppe I bis 6 Monate	4	13
Gruppe II 6 bis 24 Monate	6	25
Gruppe III 2 bis 15 Jahre	5	7

3. ERGEBNISSE

3.1. Veränderungen des Serumeisenspiegels und des Eisenstoffwechsels bei erwachsenen Infektpatienten und im Tierexperiment nach dem Schrifttum

HEILMEYER und PLÖTNER berichteten 1937 in der Monographie "Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit" über systematische Serumeisenbestimmungen beim Infektionsablauf und stellten dabei eine praktisch gesetzmäßige Erniedrigung des Serumeisenspiegels während des akuten Infektes fest. Nach Abheilung fanden sie einen Wiederanstieg der Serumeisenwerte auf Normalwerte und zum Teil einen Anstieg auf höhere Werte.

1938 berichteten HEILMEYER und STÜWE über den Eisen-Kupferantagonismus im Blutplasma beim Infektionsgeschehen und bestätigten dabei ihre schon früher erhobenen Befunde über die Erniedrigung des Serumeisens; außerdem konnten sie jedoch zeigen, daß es gleichzeitig zu einer Erhöhung des Serumkupferspiegels kommt. Diese Beobachtung machten HEILMEYER und STÜWE nicht nur bei Untersuchungen von infektkranken Patienten, sondern auch bei malignen Tumoren und beim Lymphgranulom sowie bei Tierversuchen, bei denen durch Injektion von abgetöteten Erregern bzw. deren Toxinen entzündliche Reaktionen im Organismus hervorgerufen wurden. Über die Rolle des Eisens beim Infekt schrieb HEILMEYER damals: "Das Eisen hat offenbar bei den cellulären Abwehrvorgängen, besonders im reticuloendothelialen System eine wichtige Aufgabe zu erfüllen, indem es als Katalysator im Zellstoffwechsel, aber auch zur Entgiftung und Fermentbildung

der von diesem Zellsystem im Blute abgefangenen Toxine und Bakterienfermente dient."

BÜCHMANN und HEYL veröffentlichten 1939 Untersuchungen über die Bewegung des Serumeisens bei der Grippe; dabei fanden sie ebenfalls den gesetzmäßigen Verlauf der Serumeisenkurve, d. h. mit Ausbruch der Krankheit eine starke Erniedrigung des Serumeisens und erst nach vollständiger Überwindung des Infektes einen Wiederanstieg zu den Normalwerten.

In der 1941 erfolgten Veröffentlichung von HEILMEYER, KEIDERLING und STÜWE über "Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen" konnten die schon in den vergangenen Jahren gemachten Beobachtungen über den Eisen- und Kupferserumspiegel bei Infektionskrankheiten und durch experimentell gesetzte Infektionen bei Tieren bestätigt werden. Die Verfasser berichten sowohl über ein umfangreiches klinisches Material als auch über ausgedehnte Tierexperimente. HEILMEYER und Mitarbeiter führten aus, daß sie beiden Metallen eine große Bedeutung im Rahmen der Infektabwehr zumessen. Über das Eisen schreiben sie, daß es beim Abwehrvorgang in ganz anderen Mengen vom reticuloendothelialen Gewebe benötigt werde. Dies gehe aus den Versuchen mit intravenöser Eisenzufuhr hervor, die beim Infekt eine beschleunigte Abwanderung des Eisens an die Orte des Verbrauches erkennen lassen. Weiter gehe der gesteigerte Verbrauch des Eisens beim Infekt daraus hervor, daß es gar nicht oder nur sehr schwer gelinge, selbst bei Zufuhr größter Eisenmengen den erniedrigten Serumeisenspiegel zu heben. Der gesteigerte Verbrauch lasse sich bei histochemischen Untersuchungen in Form der gesteigerten Eisenspeicherung im Reticuloendothel nachweisen.

HEILMEYER führte 1944 in seiner Abhandlung über die Eisentherapie und ihre Grundlagen in dem Kapitel über die Eisenstoffwechselstörung beim Infekt aus, daß sich grundsätzlich dieselben Bewegungen des Serumeisens finden beim Infekt, bei malignen Tumoren sowie bei Injektionen von artfremdem Eiweiß.

Er konnte weiter zeigen, daß intravenös gegebenes Eisen bei gesunden Menschen eine starke Erhöhung des Serumeisenspiegels bewirkt, der sich nur im Verlauf von Stunden ausgleicht, während intravenös gegebenes Eisen bei fieberhaften Kranken deutlich schneller aus der Blutbahn abwanderte, was bereits von HEILMEYER und FLÖTNER 1937 gefunden wurde und 1940 von SKOUGE bestätigt werden konnte.

In histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß das Eisen beim Infekt in verstärktem Maße in das R E S - und hier besonders in die Milz - abwanderte.



Abb. 1: Schematische Darstellung des Vorganges der Eisenabwanderung in das RES beim Infekt (nach HEILMEYER).

Die Bedeutung dieser Abwanderung des Eisens beim Infekt in das RES konnte auch von HETTCHE und WOHLFEIL (zitiert nach HEILMEYER) in Tierversuchen nachgewiesen werden. Insbesondere die Eisengabe, hier wiederum die parenterale Gabe, konnte die Tiere vor dem Tode durch Diphtherie-, Tetanus- oder Botulismustoxin schützen oder zumindestens das Leben gegenüber Vergleichstieren, die kein Eisen erhalten hatten, verlängern.

Andererseits konnte auch von HETTCHE gezeigt werden, das Eisen nur dann eine Schutzfunktion übernehmen kann, wenn es rechtzeitig gespritzt wird, d. h. wenn das Toxin noch frei kreiste und noch nicht an die Zellen gebunden war.

CARTWRIGHT, LAURITSEN, HUMPHREYS, JONES, MERRILL und WINTROBE veröffentlichten im Januar 1946 eine Arbeit über Anämie mit chronischer Infektion. Es waren nur männliche Patienten untersucht worden, bei denen chronische Infekte wie zum Beispiel Empyem, Osteomyelitis oder Endocarditis bestanden. Dabei wurde bei diesen Patienten regelmäßig eine erhebliche Erniedrigung des Serumeisenspiegels bei gleichzeitiger Erhöhung des Serumkupferspiegels gefunden. Bei der oralen Eisenbelastung wurde bei diesen Patienten im Gegensatz zu gesunden Personen kein Anstieg des Plasmaeisen gehaltes gesehen. Bei der intravenösen Gabe von Eisen bei diesen chronisch kranken Patienten sahen die Untersucher einen geringeren Anstieg des Serumeisens als bei Normalpersonen und weiterhin zeigte sich ein rascheres Zurückkehren zu den Ausgangswerten als bei Gesunden.

Es wurde weder bei oraler noch bei intravenöser Gabe von Eisen eine Besserung der Anämie gesehen.

Bei den durchgeführten Tierversuchen (es wurden bei Hunden bakterielle Staphylokokkenabszesse gesetzt bzw. Staphylokokkentoxin oder Typhusvaccine gespritzt oder Terpentin i.m. gegeben) fand sich immer eine deutliche Erniedrigung des Serumeisenspiegels, jedoch nur eine mäßiggradige Anämie. Aus den Tierversuchen folgerten die Verfasser, daß weder die Bakterien noch ihre Toxine notwendig sind für die Entstehung einer Senkung des Eisenspiegels, sondern allein entscheidend sei die entzündliche Reaktion. Die Entstehung der Anämie deuteten die Verfasser über den erhöhten Abstrom ins Gewebe, somit komme es zu einem schnelleren Entfernen des Eisens aus dem Blutstrom, als Folge resultiere eine erhöhte Absorption aus dem Darm, das Eisen gelange jedoch nicht ins Knochenmark, deshalb komme es zur Ausbildung einer Anämie.

Die gleichen Autoren veröffentlichten ebenfalls 1946 eine Studie über eine experimentell erzeugte Anämie sowie Hyposiderämie bei Hunden.

Dabei stellten sie folgendes fest: Nach Setzen von Staphylokokkenabszessen bei Tieren geht die Erniedrigung des Serumeisenspiegels immer der Anämie voraus. Wurden Staphylokokkentoxine gespritzt, so kam es nur zu einem geringgradigen Abfall des Serumeisenspiegels, eine Anämie wurde nicht beobachtet. Bei Verabfolgung von Typhusvaccine konnte weder ein Abfall des Serumeisenspiegels noch eine Anämie erzeugt werden. Auf Terpentininjektionen reagierten die Hunde innerhalb von 48 Stunden mit einer ausgeprägten Senkung des Serumeisenspiegels.

GREENBERG, ASHENBRUCKER, LAURITSEN und WINTROBE sahen bei Untersuchungen an Patienten mit chronischen Infekten bei intravenöser Infusion von Eisen über eine Dauer von 72 Stunden keinen bleibenden Eisenanstieg im Serum. Außerdem konnten sie zeigen, daß ein erhöhter Abstrom des Eisens vorhaben war. In keinem Fall führte die intravenöse Eiseninfusion zu einer vermehrten Hämoglobinbildung. Beim Studium über den Verbleib von radioaktivem Fe^{59} als intravenöse Gabe bei einem Patienten mit einer Osteomyelitis, bei dem eine rasche Abwanderung intravenös gegebenen Eisens gesehen worden war, der einen extrem niedrigen Plasmaeisenspiegel hatte und der auf keine irgendwie geartete Eisentherapie angesprochen hatte, zeigte sich, daß die gesamte radioaktive Eisenmenge als Hämoglobin wiedergefunden wurde.

Da nach den Angaben der Verfasser selbst eine intensive Eisentherapie bei der Anämie durch chronische Infekte unwirksam ist, folgern sie, daß der Eisenmangel nicht die Ursache der Anämie ist, sondern daß ein anderer unbekannter Faktor, vermutlich eine Störung der Hämoglobinsynthese im Knochenmark, als auslösender Faktor für die Anämie infrage komme.

GREENBERG, ASHENBRUCKER, LAURITSEN, WORTH, HUMPHREYS und WINTROBE (1947) injizierten radioaktiv markiertes Eisen gesunden Ratten und Hunden sowie Tieren mit akuten Entzündungen, die durch Terpentininjektionen gesetzt wurden, intravenös.

Ratten, die Terpentin intramuskulär erhalten hatten, zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren eine verminderte Hämatopoese sowie eine verstärkte Ablagerung von Fe^{59} in der Leber und in der Milz.

In den entzündeten Geweben waren keine wesentlichen Mengen Fe^{59} abgelagert worden. Die Verfasser zogen den Schluß, daß der größte Teil des Serumeisens bei Infektionen in die üblichen Speichergewebe, hauptsächlich in die Leber, abwandere. Diese Abwanderung steht ihrer Meinung nach in einer Beziehung zum Abfall des Serumeisenspiegels.

DUBACH, CALLENDER und MOORE führten 1948 Untersuchungen über die Absorption von per os gegebenen radioaktivem Eisen durch. Die Messung der nicht absorbierten Mengen von radioaktivem Eisen erfolgte im Stuhl. Des weiteren wurde das im Blut zirkulierende Fe^{59} bestimmt. Die Verfasser weisen auf die Schwierigkeiten der Methode hin, das nicht absorbierte Fe^{59} in den Faeces zu bestimmen; sie geben eine Fehlerquelle von 10 % an.

Interessant ist die Mitteilung, daß sie bei zwei Patienten, die an einem Morbus Hodgkin und an Fieber erkrankt waren, eine erhöhte intestinale Fe^{59} -Absorption fanden, zumal nach der Messung zwischen der ausgeschiedenen Fe^{59} -Menge und der im Blut zirkulierenden Fe^{59} -Menge sich bei dem einen Patienten ein "Vorrat" von 27 % der verabfolgten Fe^{59} -Dosis noch im Körper befinden mußte, bei dem zweiten Patienten betrug dieser Wert 19,5 %. Die Verfasser führen aus, daß aufgrund ihrer Experimente Patienten mit beeinträchtigter Hämoglobinsynthese mehr Eisen absorbieren können, als sie für die Hämoglobinsynthese benötigen.

CARTWRIGHT, HUGHLEY u.a. berichten 1948 neben der schon früher von ihnen beschriebenen Serumeisenerniedrigung sowie Serumkupfererhöhung bei Anämien mit chronischen Infekten

zusätzlich über eine Erhöhung des freien Erythrozytenprotoporphyrins.

Bei akuten Infekten von nur kurzer Dauer konnten sie diese Beobachtung nicht machen. Nur wenn die Infektion sich über einen Monat und länger hinzog und sich eine ausgeprägte Anämie entwickelte, fand sich ein Anstieg des freien Erythrozytenprotoporphyrins, das sich erst dann wieder normalisierte, wenn sich die Anämie zurückgebildet hatte. Die Untersuchungen von CARTWRIGHT und WINTROBE über die Eisenbindungskapazität des Serums bei Infektpatienten zeigten, daß die totale Eisenbindungskapazität des Serums bei chronisch infektkranken Patienten, bei zwei Hunden mit sterilen Abszessen und bei einem Hund mit einem akuten Infekt erheblich verringert war. Jedoch war die Verminderung des Serumeisenspiegels bedeutend größer als die Reduktion der Eisenbindungskapazität. Weiter konnte bei zwei Patienten mit einer chronischen Infektion gezeigt werden, daß durch Verabfolgung von metallbindendem Globulin (Fraktion IV-VII) es zu einer zeitweiligen Vergrößerung der totalen Eisenbindungskapazität des Serums kommt. Dies war ersichtlich in einem größeren Anstieg des Serumeisens nach der intravenösen Gabe innerhalb der ersten fünf Minuten nach Injektion, aber die Geschwindigkeit des Abstromes des Eisens aus der Blutbahn wurde nur unbedeutend beeinflusst.

Aus diesen Beobachtungen schlossen die Untersucher, daß der niedrige Serumeisenspiegel bei Infektionen seine Ursache nicht in der Verminderung der Eisenbindungskapazität des Serums hat, sondern von anderen Faktoren abhängt.

GUBLER, CARTWRIGHT und WINTROBE bestimmten 1950 bei experimentell herbeigeführten Infektionen bei Ratten die gesamte Menge radioaktiven und nicht-radioaktiven Eisens, das im Körper zurückgehalten wurde. Sie fanden bei Infekttieren eine Verminderung der retinierten Eisenmenge im Organismus gegenüber gesunden Vergleichstieren, d. h. also eine verminderte Absorption des enteral verabfolgten Eisens bei den Infekttieren. Die Verfasser führen jedoch aus, daß es bei Infekten beim Menschen nicht zu der gleichen Reaktion kommen müsse. Als Ursachen für mögliche Störungen bei ihren Untersuchungen geben die Verfasser die verschiedenen Diäten, Menge und Art des verwendeten Eisens, die Salzsäureaktivität des Magens und schließlich die reduzierenden Substanzen in der Diät an.

CARTWRIGHT, HAMILTON u.a. konnten 1951 zeigen, daß es eine Reihe weiterer Ursachen neben bakteriellen Infekten und sterilen Terpentinabszessen gibt, die bei Hunden eine akute Hypoferrämie erzeugen können. Unter anderem sahen sie bei Injektion von adrenocorticalen Extrakten und adrenocorticalem Hormon eine ähnliche Senkung des Serumeisenspiegels wie bei Infekten. Eine Senkung des Serumeisenspiegels, die durch einen leichten Stress und durch Gabe von ACTH verursacht worden war, konnte durch Adrenalektomie beseitigt werden. Weiter konnten die Verfasser zeigen, daß intravenös gegebenes Eisen rasch aus dem Plasma von gesunden Hunden, denen man ACTH gegeben hatte, verschwand und langsamer aus dem Plasma eliminiert wurde bei Hunden, die einer Adrenalektomie unterzogen worden waren.

BUSH und CARTWRIGHT führten 1954 ferrokinetische Studien bei Gesunden und bei Patienten mit Anämien und chronischen Infekten durch. Sie inkubierten das Plasma der untersuchten Personen mit Fe^{59} und injizierten es dann intravenös. Bei Patienten mit einer Infektion betrug die Halbwertszeit des Plasma- Fe^{59} 0,50 Stunden, die Plasma-Eisenturnover-rate 0,64 mg/kg/24 Stunden. Die Gesunden zeigten eine Halbwertszeit des Plasma- Fe^{59} von 1,43 Stunden, die turnover-rate betrug 0,52 mg/kg/Stunden. Gleichzeitig wurde noch die turnover-rate für die Erythrozyten bestimmt, die bei Infektpatienten 0,62 mg/kg/24 Stunden und bei Vergleichspersonen 0,48 mg/kg/24 Stunden betrug. Die Erneuerungsrate bzw. Einbaurate für das Eisen der Erythrozyten betrug bei Infektpatienten 1,9 %/24 Stunden, bei den Kontrollpersonen 1,2 %/24 Stunden. Aus diesen Ergebnissen folgerten die Verfasser, daß die Aufnahme von Fe^{59} in die Erythrozyten bei Infektpatienten etwas schneller geschehe als bei Gesunden. Entscheidender scheint jedoch zu sein, daß die Halbwertszeit bei Infektpatienten auf knapp ein Drittel des Wertes der Vergleichsgruppe verkürzt war, woraus hervorgeht, daß bei Infektpatienten ein beschleunigter Eisenumsatz stattfindet.

JEFFREY, FREUNDLICH und WATSON fanden 1955 bei chronischen, rheumatisch bedingten Polyarthritiden im Durchschnitt eine vermehrte Absorption des oral gegebenen Eisens gegenüber gesunden Vergleichspersonen, jedoch lag die Absorption umso niedriger, je aktiver der Krankheitsprozess war.

PRICE, COHN und Mitarbeiter fanden bei einem Fall von rheumatoider Arthritis eine verminderte Absorption von 0,53 Prozent, als Normwert fanden sie mit dem whole body counter $15,9 \pm 7,2$ Prozent.

RECHENBERGER zeigte 1952 eine Altersabhängigkeit der Eisenresorption aus dem Darm. Er fand in verschiedenen Altersstufen für beide Geschlechter charakteristische Absorptionskurven, wobei anscheinend mit zunehmendem Alter sich die messbare Aufnahme von Eisen durch die Darmschleimhaut deutlich verringert. Mit der Zunahme des Depot-Eisens in Leber und Milz nimmt die resorbierte Menge des Eisens durch die Darmschleimhaut deutlich ab als Ausdruck der altersbedingten, veränderten Dynamik des Gesamtstoffwechsels und damit auch des Eisenstoffwechsels.

1955 konnten RECHENBERGER und HEVELKE zeigen, daß es ebenso bei intravenöser Gabe von Eisen für die verschiedenen Altersstufen jeweils eine charakteristische Eliminationskurve gibt, die auch einen Geschlechtsunterschied erkennen lässt. Je älter die Patienten, umso langsamer erfolgte die Elimination des intravenös gespritzten Eisens aus der Blutbahn.

Die Verfasser konnten zwei Phasen im Verlauf der Blutspiegelkonzentration nachweisen. Es fand sich im Anschluss an die intravenöse Injektion eine Phase mit einem mehr oder weniger steilen Abfall der Kurve, woran sich eine Phase mit flachem Verlauf anschließt. Sie schreiben, daß im Sinne von DOST in der ersten Phase Verteilung plus Elimination angenommen werden muß, der zweite Teil des Kurvenverlaufes dagegen durch die Elimination alleine bestimmt wird.

Des weiteren machen die Verfasser die Elimination von der Funktion der Leber abhängig, die als Hauptspeicherort für das Eisen angesehen wird.

BRAUNSTEINER, GISINGER und PAKESCH fanden 1952 neben einer starken Erniedrigung des Serumeisenspiegels auch eine ausgeprägte Verminderung des Eisenbindungsvermögens mit entsprechenden Veränderungen in der Elektrophorese (Albuminerniedrigung), relative Vermehrung der α und β Globuline) bei Infekten. Bei kurzdauernden "Stress"-Situationen, zum Beispiel intravenöse Gabe von 100 E Pyripher, deckten sich zeitlicher Ablauf und Ausmaß der Serumeisenspiegelerniedrigung praktisch mit dem Verhalten nach Gabe von 100 mg Cortison. Der Eisenspiegel kehrte nach 24 Stunden wieder zur Norm zurück, Veränderungen im Eisenbindungsvermögen und in der Elektrophorese wurden nicht beobachtet.

JASINSKI führte 1950 aus, daß die typischen Infektanämien sich durch eine schlechte Eisenresorption nach oraler Eisenbelastung auszeichnen. Er führte dies darauf zurück, daß die Wiederherstellung des ursprünglichen Hämoglobingehaltes aus körpereigenen Eisenreserven möglich ist, daß also kein Eisenmangel besteht, sondern nur eine vorübergehende Hypoferrämie, und daß Eisen nicht resorbiert wird, weil die Eisenreserven groß sind. Seiner Meinung nach ist es möglich, durch orale Resorptionsversuche die echten Infektanämien (geringe Resorption bzw. Absorption) von Eisenmangelanämien bei Infektionskrankheiten (gute Absorption) abzugrenzen.

OVERKAMP führte 1953 Untersuchungen über Serumeisenerniedrigung bei Infektionskrankheiten durch. Er konnte dabei zeigen, daß die in der Zeiteinheit aus dem Serum abfließende Eisenmenge bei Infektkranken deutlich größer ist als bei Gesunden.

Durch regelmäßige Serumeisenbestimmungen nach intravenöser Injektion von großen Eisenmengen (bis zu 1,5 g kolloidalem Fe innerhalb von fünf Tagen, oder bis zu 2,0 g Fe innerhalb von 20 Tagen) konnte gezeigt werden, daß 24 bzw. 48 Stunden nach der letzten Eiseninjektion das zugeführte Eisen wieder völlig aus der Blutbahn abgewandert war, daß es also nicht möglich ist, durch intravenöse Gabe von Eisen bei Infektkranken eine dauerhafte Erhöhung des Serumeisenspiegels zu erreichen. Als Ursache für dieses Geschehen wird eine Aktivierung des RES beim Infekt angesehen.

GOLGECK und REMY sahen 1953 nach intravenösen Eisen^{III}-Gaben bei Patienten mit Infekten eine erhöhte bzw. beschleunigte Abwanderung des Eisens gegenüber Gesunden. Weiterhin fanden sie auch bei Tumor- und Eisenmangelanämien eine beschleunigte Abwanderung. Die Geschwindigkeit des Eisenabstromes ließ keine Beziehungen zur Eisenbindungskapazität des Serums erkennen. Die Abwanderung erscheint nach Meinung der Verfasser vielmehr als Funktion aktiver Zelleistung des RES.

KEIDERLING, LEE und SCHMIDT fanden bei tierexperimentellen Untersuchungen (1956) über die Dynamik des Eisenstoffwechsels und seine Beeinflussung durch entzündliche Reize, daß beim Infekt oder bei infektähnlichen Bedingungen (zum Beispiel Applikation von Diphtherietoxin oder bakteriellen Pyrogenen)

das Radiumeisen die Blutbahn mit erhöhter Geschwindigkeit verlässt.

KEIDERLING und Mitarbeiter berechneten die in der Zeiteinheit umgesetzte Plasmaeisenmenge bei gesunden Erwachsenen auf rund 30 mg Fe/24 Stunden. Beim Infekt wurde ein Plasmaeisenturnover - bei herabgesetzter Plasmaeisenkonzentration - oberhalb des Vierfachen der Norm gefunden.

In ausgedehnten tierexperimentellen Studien konnte KEIDERLING (1958) zeigen, daß die Reaktionskinetik des Eisens unter dem Einfluss von Infekten sich tiefgreifend verändert. Er fand mit radioaktivem Fe eine vermehrte Eisenassimilation aus dem Magen-Darm-Kanal, eine Steigerung der Umsatzrate des Plasmaeisens, eine Herabsetzung der Geschwindigkeit der Eisenutilisation für die Hämoglobinbildung, eine vermehrte Freisetzungsrate des Hämoglobineisens aus den zirkulierenden Erythrozyten und somit eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Außerdem konnte KEIDERLING zeigen, daß das mobilisierte Eisen beim Infekt vermindert den erythropoetischen Geweben im Knochenmark und vermehrt dem Abwehrzellsystem zufließt.

HEILMEYER, KEIDERLING und WÖHLER zeigten 1958 in einer vorwiegend tierexperimentellen Studie über den Eisenstoffwechsel beim Infekt, daß stets ein und dieselbe Antwort des Eisenstoffwechsels eintritt. Sie besteht in einer Hyposiderämie, dabei bleibt die latente Bindungsfähigkeit des Serums aufrecht erhalten. Die Resorption von Eisen aus dem Darm ist erhöht, es strömt beschleunigt aus der Blutbahn in die Zellen des RES ab und wird dort in Form von Hämosiderin gespeichert.

Die Zunahme des Speichereisens ist durch eine vermehrte Resorption aus dem Darm, eine Abwanderung von Eisen aus den Leberparenchymzellen und durch den Hämoglobinzerfall bedingt.

KEIDERLING, DISCHLER, WAGNER und LORENZ konnten 1964 zeigen, daß Infektpatienten eine erhöhte enterale Eisenabsorption haben. Leichte Infekte absorbierten im Durchschnitt 55 Prozent, schwere 70 Prozent (Norm 36 Prozent). Es wurde die Bilanzuntersuchung angewendet. Nach Verabfolgung einer bestimmten Menge (4 mg Ferrum reductum, 500 mg Ascorbinsäure und 0,3 μC Fe^{59} als Eisenzitrat) wurde solange der Stuhlgang gesammelt, bis die ausgeschiedene Radioaktivität unter einem Prozent lag. Ebenso wurde die Transferrinmenge im Serum bestimmt. Dabei fand sich beim Infekt eine Erniedrigung. Trotzdem war die enterale Eisenabsorption erhöht. Diese Tatsache zeigt an, daß das Ausmaß der Absorption nicht direkt von der Transferrinmenge abhängt. Auch vom Plasmaeisenumsatz, der bei Fällen gesteigerter Absorption erhöht ist (zum Beispiel beim Infekt), kann die Eisenabsorption nicht direkt abhängen, denn beim Eisenmangel ist er normal oder vermindert, während die Absorption gerade dort stark erhöht ist. Aus diesen Gründen muß für die Regulation der Eisenabsorption ein übergeordnetes Zentrum angenommen werden, das in der Lage sein muß, trotz der verschiedenartigen Vorgänge, die beim Infekt und beim Eisenmangel im Eisenstoffwechsel auftreten, den jeweiligen Eisenbedarf durch erhöhte Absorption zu decken.

3.2. Veränderungen des Serumeisenspiegels und des Eisenstoffwechsels bei Kindern mit Infekten sowie tierexperimentelle Ergebnisse aus dem Schrifttum

THOENES und ASCHAFFENBURG haben 1934 zeigen können, daß im Verlauf von Infektionskrankheiten eine Senkung des Serumeisenspiegels bei Kindern eintreten kann. Für Scharlach, Diphtherie und Masern konnten sie im akuten Krankheitsstadium gesetzmäßig eine Hyposiderämie beobachten. Dagegen konnten sie bei der Tuberkulose im Kindesalter und beim unkomplizierten Keuchhusten keinen oder nur einen unwesentlichen Abfall des Serumeisenspiegels beobachten. Sie deuteten die Senkung des Serumeisenspiegels während eines Infektes als Hemmung des Hämoglobinabbaues.

HEILMEYER und PLÖTNER konnten jedoch diesen Befund durch ihre Untersuchungen 1937 nicht bestätigen, sie fanden während des Infektes die Blutmauserung erheblich gesteigert. Sie stellten die Hypothese auf, daß die Verminderung des Serumeisens der Ausdruck eines erhöhten Eisenbedarfs am Ort der Infektsabwehr sei. Zunächst würde dieser Mehrbedarf aus dem Nichthämoglobineisen des Blutes, sodann aus den Eisendepots der Leber und Milz und schließlich aus den normalerweise der Hämoglobinsynthese zur Verfügung stehenden Eisenmengen gedeckt. Demnach entstünde ein lokaler Eisenmangel in den Blutbildungsstätten infolge intermediärer Eisenverschiebungen zugunsten der Infektabwehr. Somit könnte man die Infektanämie als Eisenmangelanämie auffassen. Falls diese Hypothese stimmen, folgte SCHÄFER 1940, müsse die Infektanämie wie andere Eisenmangelanämien "ferrosensibel" sein.

SCHÄFER fand bei allen fieberhaften Infekten, auch bei rheumatischen Erkrankungen und bei der Tuberkulose im Kindesalter, eine deutliche Erniedrigung des Serumeisenspiegels bei fortlaufenden Bestimmungen. Selbst auf massive orale und kombinierte oralintra-venöse Eisenbehandlung zeigte sich während der fieberhaften Phase der Infektion kein Anstieg der Hämoglobin-, Erythrozyten- und Reticulozytenwerte zur Norm. Die meisten der untersuchten Fälle von Infektanämie zeigten auch eine qualitative Störung ihrer Erythropoese, die sich in einer Anisozytose mit Neigung zu Mikrozytose äußerte. Diese Anomalie wurde ohne Beeinflussung der Erythrozytenzahl durch Eisentherapie in der überwiegenden Zahl der Fälle verhütet.

SCHÄFER folgerte daraus, daß der fehlende Einfluss der Fe-Therapie auf die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte während des fieberhaften Stadiums einer Infektion damit erklärt werden könne, daß auch das therapeutisch zugeführte Eisen an den Ort der Infektion abwandert, ohne die Blutbildungsstätte zu erreichen. Jedoch widerspreche dem die Möglichkeit, gewisse Formanomalien der Erythrozyten durch Eisenbehandlung zu beseitigen, sowie die Tatsache, daß es gelänge, mitunter die Hyposiderämie ohne Besserung der Anämie auszugleichen.

SCHÄFER konnte ferner zeigen (1940), daß bei oralen Eisenbelastungsversuchen im akuten Stadium eines nicht allzu schweren fieberhaften Infektes nur ein verhältnismäßig geringer und sehr flüchtiger Anstieg des Serumeisenspiegels erfolgte, während bei schweren akuten oder chronischen Infekten der Anstieg des Serumeisenspiegels noch geringer ist und in der Regel sogar von

einem Abfall der Serumeisenwerte unter den Ausgangswert gefolgt ist. Nach dem Abklingen des Infektes war in allen Fällen ein steiler oder anhaltender Anstieg des Serumeisengehaltes festzustellen.

In Eisenbilanzuntersuchungen, die SCHÄFER an zwei Kindern durchführte, konnte er zeigen, daß im akuten Stadium eines Infektes vermehrt Eisen absorbiert wurde, wie sich an der Bestimmung der Eisenausscheidung im Stuhl während der akuten Phase und in der Reparation zeigte, d. h. bei Fieberanstieg und während der Fieberperiode fand sich nur eine geringe Stuhleisenmenge, die jedoch anstieg mit der Entfieberung und dann Werte über dem Zehnfachen aufwies. Aufgrund dieser Befunde schloss SCHÄFER eine Störung in der Eisenresorption während des akuten Infektes aus und folgerete, daß die Erhöhung der Eisenretention des wachsenden Organismus während eines fieberhaften Infektes darauf hindeute, daß sich der Organismus zu dieser Zeit in einem Stadium erhöhten Eisenbedarfes befinde.

SCHÄFER fand 1942 bei weißen Mäusen unter dem Einfluss von Infektionen, bei Sensibilisierungen gegen artfremdes Eiweiß und bei Vergiftung mit Tetanustoxin eine Steigerung des relativen Gewebeeisenbestandes. Das bei Infekten angereicherte Gewebeeisen fand sich bei Meeresschweinchen vor allem in der Milz, in der Leber und im Knochenmark, bei Mäusen auch in der Lunge.

Weiter fand SCHÄFER, daß die Hämosiderose der Milz der Art und Schwere der Infektion parallel verlaufe.

Schließlich konnte er noch zeigen, daß es durch Kollargolinjektion ebenfalls zu einer Steigerung des Gewebeeisens kommt.

Nach Milzextirpation und nachfolgender Kollargolinjektion kommt es bei diesen Tieren ebenfalls zu einer Steigerung des Gewebeseisens, wobei jedoch sich das Eisen nun vermehrt in den Nieren und im übrigen Organismus ablagert. Mit diesem Versuch konnte SCHÄFER zeigen, daß die Milz bei Infektionen eine besondere Rolle im Eisenstoffwechsel einnimmt.

SCHÄFER machte 1943 folgende Beobachtung:

Bei weißen Mäusen wurde durch Injektion von Staphylokokken ein Infekt hervorgerufen, gleichzeitig wurden die Tiere in der Unterdruckkammer gehalten. Nach Beendigung der Versuchsreihe fand sich bei den infizierten Tieren ein erhöhter Gewebeseisenwert, während es bei den Kontrolltieren zum Anstieg des Hämoglobineisens gekommen war. Auch bei subcutaner Fe-Gabe (Ferrochlorid) unter den gleichen Bedingungen zeigten die Infekttiere eine deutliche Steigerung des Gewebeseisens und nur eine gewisse Neigung zum Anstieg in der Gesamthämoglobineisenmenge, während es bei den Kontrolltieren wiederum zu einer deutlichen Steigerung der Hämoglobineisenmenge kam. Aufgrund dieser Ergebnisse erhielt die erstmals von HEILMEYER und PLÖTNER aufgestellte Eisenmangelhypothese der Infektanämie, aber auch die fehlende Beeinflussbarkeit dieser Erkrankung durch eine Eisentherapie eine weitere experimentelle Bestätigung.

BRENNER konnte 1948 zeigen, wie auch schon die früheren Untersuchungen der anderen Autoren ergeben hatten, daß es im akuten Infekt bei Kindern zu einer Hypoferrämie und Hypercuprämie kommt. Er führte aus, daß nicht die Schwere der Infektion, sondern die Reaktionsfähigkeit des Organismus die Eisen- und Kupferbewegungen beeinflussen.

Bei chronischen Infekten, zum Beispiel bei Tuberkulose, stehe das Ausmaß der Serumeiserniedrigung und der Kupfererhöhung größtmäßig im gleichen Verhältnis. Bei rheumatischen Krankheitsbildern fand sich hingegen eine erhebliche Kupfererhöhung im akuten Stadium, während die Serumeiserniedrigung meistens nicht erheblich war. Die Lues connata zeichne sich dagegen durch auffallend niedrige Eisenwerte aus, die Kupfererhöhung war nicht entsprechend. Im Vergleich hierzu findet man bei erwachsenen Paralytikern ebenfalls ein niedriges Serumeisen, jedoch große Mengen "Paralyse"-Eisen im Gehirn.

Bei fortlaufenden Serumeisen- und Serumkupferbestimmungen während Infektionskrankheiten (zum Beispiel Typhus abdominalis) konnte BRENNER zeigen, daß die beiden Metalle bzw. ihre Bewegungen im Serum einen wertvollen Indikator für die Erkennung der Aktivität des krankhaften Prozesses darstellen. Da es während eines Infektes im Organismus zu mannigfaltigen Veränderungen kommt, wie zum Beispiel Leukozytose, Acidose, Ca-K-Verschiebungen im Blut, zu Antikörperschwankungen, weisen nach BRENNER alle diese Veränderungen auf eine Gesamtumschaltung hin, die der Steuerung durch das Zwischenhirn unterliege.

BRENNER hat vor, drei und sechs bis achtundvierzig Stunden nach Pneumencephalographien Serumeisen- und Serumkupferbestimmungen vorgenommen. Dabei fand sich nach drei Stunden mit großer Regelmäßigkeit eine Serumeiserniedrigung mit gleichzeitiger Serumkupfererhöhung. Zur gleichen Zeit wurde im Blut eine Erhöhung der Zuckerwerte sowie eine Leukozytose gefunden.

Bei späteren Bestimmungen kehrten Serumeisen- und Serumkupfer wieder zu den Ausgangswerten zurück, wobei ein Auspendeln in entgegengesetzter Richtung mitunter beobachtet wurde.

SCHÄFER und BOENECKE konnten 1949 zeigen, daß es einen Tagesrhythmus des Serumeisens gibt. Dabei zeigte sich, daß in den späten Nachmittagsstunden und in den frühen Abendstunden der Serumeisenspiegel absinkt (zur Zeit des Sympathikotonus). Weiter war durch Supra-
reningaben eine eindeutige Serumeisensenkung zu erkennen. Beim Kaninchen und beim Hund haben sie nach Durchtrennung des Halsmarkes den Serumeisentagesrhythmus aufheben können. Ebenso konnten sie durch intravenöse Gaben von Elektrokollargol eine Blockierung des RES erreichen und gleichzeitig eine Aufhebung des Serumeisentagesrhythmus bewirken. Daraus schlossen sie, daß das RES das Erfolgsorgan der zentralnervösen Impulse darstellt. Es scheint jedoch keine absolute Abhängigkeit der peripheren Stoffwechselorgane vom Zwischenhirn zu geben, denn SCHÄFER und BOENECKE konnten an dekapitierten Katzen zeigen, daß sie in gleicher Weise auf eine Überhitzungshyperthermie wie vor dem Eingriff reagierten, d. h. mit einer tiefen Senkung des Serumeisenspiegels.

Da sich in der Literatur zwischenzeitlich unterschiedliche Mitteilungen über die Eisenresorption beim Infekt fanden - amerikanische Autoren hatten beim Infekt eine verminderte Eisenresorption gefunden - führten SCHÄFER und BREYER (1956) erneute tierexperimentelle Untersuchungen durch. Dabei wurden bei normalen Hunden und bei Infekttieren (Terpentininjektionen)

orale Eisenbelastungen durchgeführt und parallel dazu in der Vena portae und der Arteria femoralis zu entsprechenden Zeiten Serumeisenbestimmungen durchgeführt. Dabei zeigten die Infekttiere nach der Eisenbelastung wenigstens in zwei Bestimmungen einen eindeutig erhöhten Serumeisenwert im Pfortaderserum, während bei den Kontrolltieren keine wesentlichen Differenzen nach der oralen Eisengabe im Pfortaderserum und in den Bestimmungen aus den Seren in der Arteria femoralis auftraten. Aus diesen Ergebnissen folgerten SCHÄFER und BREYER, daß unter dem Einfluss der "Infekt"-Situation die Leber mehr von dem resorbierten Eisen zurückhält als unter normalen Bedingungen. Die Resultate zeigen ferner, daß im "Infekt" die Eisenresorption zumindest nicht gestört ist. Weiterhin ergibt sich, daß eine flache Serumeisenbelastungskurve nicht ohne weiteres auf eine verringerte Resorption schließen lässt, sondern der Verlauf der Serumeisenkurve ist vielmehr die Resultante aus Einstrom ins Plasma und Abwanderung von Eisen aus dem Plasma des strömenden Blutes.

KÖLLE und STOEGER führten 1960 bei Kindern mit einem chronischen Infekt, bei der rheumatoiden Arthritis, orale Eisenbelastungen durch. Sie gaben je nach Alter der Kinder 100 bis 200 mg Eisen (Ferro-Sanol, Ferroglykokoll-sulfat-Komplex). Die Serumeisenbestimmungen wurden vor, vier sowie sieben Stunden nach der Eisengabe vorgenommen. Die Kinder wurden nach dem Grad der Erkrankung verschiedenen Aktivitätsstadien zugewiesen:

- I = hochaktives Stadium,
- II = aktives Stadium und
- III = latentes Stadium.

Aufgrund dieser Stadieneinteilung fanden sich dann auch entsprechende Kurven bei den oralen Eisenbelastungen. Die Kinder im Stadium I zeigten die ausgeprägteste Serumeiserniedrigung, im Nüchternwert, im Vierstundenwert nur einen mäßigen Anstieg des Serumeisenwertes und nach sieben Stunden zeigte sich bereits wieder ein deutlicher Abfall des Serumeisens, allerdings waren die Ausgangswerte noch nicht erreicht. Im Stadium II fanden sich ebenfalls in den Nüchternwerten eine Hyposiderämie, die Vier- und Siebenstundenwerte lagen jedoch deutlich höher als im Stadium I. Im Stadium III wurden Nüchternwerte gefunden, die noch als unter der altersentsprechenden Norm anzusehen sind. Die Vier- und Siebenstundenwerte zeigten jedoch die größten Anstiege, vor allem lagen die Siebenstundenwerte nur gering unter den Vierstundenwerten. Die gleichzeitig im Serum bestimmte latente und totale Eisenbindungskapazität ergab für das Stadium I eine normale latente Eisenbindungskapazität, in den Stadien II und III war sie leicht bis mäßig erhöht. Für die totale Eisenbindungskapazität ergab sich im Stadium I eine leichte Verminderung, für die Stadien II und III eine leichte Erhöhung.

Die Verfasser sprechen aufgrund dieser Befunde im Stadium I vom Typ Infektanämie, während im Stadium III mehr der Typ der Eisenmangelanämie vorherrschen würde, denn bei der Infektanämie ergibt sich bei der Eisenbelastungskurve nur ein flüchtiger Anstieg von kurzer Dauer, bei der Eisenmangelanämie kommt es dagegen zu einem deutlichen Anstieg der Serumeisenwerte, die länger anhalten.

Einen Einfluss des Cortisons auf den Serumeisenspiegel oder eine Aktivierung des Eisenstoffwechsels wurde von KÖLLE und STOEGER nicht gesehen. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen den Serumeisenspiegeln mit oder ohne Prednisolontherapie nachweisen.

RIND, GLADTKE und DOST konnten bei ihren Untersuchungen (1964, 1965) zeigen, daß die Gründe für die altersabhängigen Schwankungen des Serumeisens auf Veränderungen im Eisenstoffwechsel im Kindesalter zurückzuführen sind. Sie teilten aufgrund ihrer Untersuchungen den Eisenstoffwechsel des Kindesalters in vier Phasen ein.

In der ersten Phase (erster Lebensmonat) fand sich eine gesteigerte Aktivität des Eisenstoffwechsels bei vermehrtem Eisenzufluss, d. h. der Transfer steigt an, der leicht austauschbare Pool ist vergrößert und die Elimination beschleunigt.

In der zweiten Phase (zweiter bis sechster Lebensmonat) findet sich eine verminderte Aktivität im Eisenstoffwechsel bei vermindertem Zufluss, d. h. der Transfer erniedrigt sich, der metabolische Durchfluss wird damit minimal, der leicht austauschbare Pool wird kleiner und die Eliminationshalbwertszeit liegt im Normbereich.

In der dritten Phase (zwölfter bis vierundzwanzigster Monat) findet sich eine gesteigerte Aktivität des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel. Der Transfer steigt bis zum zweiten Lebensjahr an, der austauschbare Pool bleibt niedrig, die Eliminationshalbwertszeit verkürzt sich stark. Der metabolische Durchfluss des Eisens ist also vermehrt.

In der vierten Phase (Schulalter) findet sich ein normaler Eisenstoffwechsel, d. h. die Verhältnisse passen sich denen der Erwachsenen an.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Werten des Eisenstoffwechsels, die mit Hilfe von Fe^{59} gewonnen werden, ist, wie GLADTKE und SCHOLZ 1964 zeigen konnten, erlaubt.

Sie fanden, daß die an gleichen Probanden mit unterschiedlichen Verfahren ermittelten Stoffwechselgrößen (Anwendung des DOST'SCHEN Verfahrens zur Bestimmung des Transfer, des Verteilungsvolumens und der Eliminationshalbwertszeit sowie Bestimmung der gleichen Parameter mit Hilfe der Isotopentechnik in nacheinanderfolgenden Untersuchungen) übereinstimmen.

DOCTOR, RIND und GLADTKE fanden 1968 bei gesunden Kindern in den verschiedenen Altersstufen eine unterschiedliche Eisenabsorption. In den entsprechenden Altersstufen besteht bei kranken Kindern im akuten Infektstadium eine deutlich verminderte enterale Absorption, die jedoch im Stadium der Reparation auf Werte über das Normale ansteigt.

Folgende drei Gruppen zeichneten sich bei diesen Untersuchungen ab:

- I Gruppe 0 - 6 Monate: $2,2 \% \pm 1,13$ der oral verabfolgten Eisendosis wurden absorbiert.

II Gruppe 6 - 24 Monate: 13,3 % $\pm$ 1,89 der oral
verabfolgten Eisendosis
wurden absorbiert.

III Gruppe 2 - 14 Jahre: 25 % $\pm$ 2,64 der oral
verabfolgten Eisendosis
wurden absorbiert.

Bei Infektkindern wurde in der Gruppe I eine Absorption von durchschnittlich 0,74 % der oral verabfolgten Dosis gefunden. Bei Infektkindern der Gruppe II fand sich im Mittel eine Absorption von 4,27 % und in der Gruppe III wurden im Schnitt im akuten Infektstadium 6,7 % der oral gegebenen Eisendosis absorbiert. In der Reparationsphase zeigten Kinder der Gruppe I im Mittel eine Eisenabsorption von 12,7 % der oral gegebenen Dosis, Kinder der Gruppe II 43,9 % und Kinder der Gruppe III 46,6 % der oral verabfolgten Eisendosis.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse lassen sich zwei Phasen hinsichtlich des Eisenstoffwechsels abgrenzen. Die Verfasser weisen jedoch bereits in der Diskussion ihrer Ergebnisse daraufhin, daß sie beim akuten Infekt eine Aktivitätssteigerung des Eisenstoffwechsels gefunden haben.

3.3. Eigene Ergebnisse

Statistische Berechnung

Die Berechnung der biokinetischen Stoffwechselkonstanten des Eisens erfolgte mit Hilfe eines programmierten Tischrechners (Typ Wang 362 E), entsprechend den Gleichungen 2 - 7.

Sämtliche so ermittelten Werte wurden auf Markierungsbelegen dokumentiert und über IBM-Lochkarten eingelesen. Die statistische Bearbeitung der Ergebnisse erfolgte im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Gießen.

Für jede Konstante, bei gesunden und kranken Kindern, bei erster und zweiter Belastung, wurde die lineare Regression gegen das Lebensalter ermittelt, um zu sehen, ob eine Altersabhängigkeit vorliegt. Mittels varianzanalytischer Methoden wurden die einzelnen Regressionsgeraden für die jeweilige Konstante auf Signifikanz geprüft und danach die Frage nach der Übereinstimmung der Regressionsgeraden beantwortet.

Für den Vergleich der Kinetikparameter in den definierten Altersgruppen wurden Varianzanalysen gerechnet.

Alle statistischen Tests wurden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5 \%$ entschieden.

Zunächst werden die zusammengehörigen Konstanten zum Beispiel die Nüchternwerte der ersten und zweiten Untersuchung der gesunden und kranken Kinder

der entsprechenden Altersgruppen miteinander verglichen. Im Anschluß daran folgt die Betrachtung der weiteren Konstanten wie t 50 %, k_2 , V_v , Pl , Tf und Cl_{tot} der ersten und zweiten intravenösen Eisenbelastung bei gesunden und kranken Kindern der entsprechenden Altersgruppen.

3.3.1. Ergebnisse bei gesunden und kranken Kindern unter Beibehaltung der in der Literatur gefundenen Einteilung in drei Altersgruppen sowie Berechnung der Regression gegen das Lebensalter

Aufgrund der Übersicht in Tab. 1 ist zu erkennen, daß lediglich in der Altersgruppe II (sechs bis 24 Monate) die Nüchternwerte der gesunden Kinder vor der ersten Belastung gegenüber den Nüchternwerten der Altersgruppen I und III sich statistisch signifikant unterscheiden.

Für die Altersgruppe I differieren die Mittelwerte der Serumeisennüchternkonzentration für gesunde und kranke Kinder nur gering. Auch die Regressionsgeraden vor der ersten und zweiten Belastung der gesunden Kinder und die Regressionsgeraden vor der ersten Belastung der kranken Kinder für die Nüchternkonzentration zeigen nur geringfügige Differenzen im Verlauf, jedoch alle fallende Tendenz. Dagegen zeigt die Regressionsgerade für die Nüchtern-

eisenkonzentration vor der zweiten Belastung der kranken Kinder eine steigende Tendenz.

Die Mittelwerte für das Serumeisen der gesunden Kinder in der Altersgruppe II weichen nur gering voneinander ab, ebenso zeigen die Regressionsgeraden eine nahezu vollständige Übereinstimmung im Verlauf. Der Mittelwert der Serumeisennüchternkonzentration vor der ersten Belastung der kranken Kinder liegt um etwa 8½ % unter den Werten der gesunden Vergleichskinder, die Regressionsgerade zeigt eine fallende Tendenz.

Vor der zweiten Belastung der kranken Kinder in der Altersstufe II zeigt der Mittelwert für die Serumeisennüchternkonzentration praktisch wieder einen Normalwert, die Regressionsgerade hat noch eine leicht fallende Tendenz.

In der Altersgruppe III stimmen die Mittelwerte der Serumeisennüchternkonzentration für die beiden Belastungen der gesunden Kinder überein, die Regressionsgeraden zeigen einen leicht ansteigenden Verlauf.

Der Mittelwert für die Serumeisennüchternkonzentration vor der ersten Belastung der kranken Kinder liegt (~ 24 %) niedriger als die Vergleichswerte der gesunden Kinder. Der Mittelwert für die Serumeisennüchternkonzentration vor der zweiten Belastung der kranken Kinder liegt (~ 13 %) über den Vergleichswerten der gesunden Kinder. Die Regressionsgeraden zeigen einen ansteigenden Verlauf,

der jedoch für die zweite Belastung der kranken Kinder ausgeprägter ist; ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Aufgrund dieser Beobachtungen kann man sagen, daß in der akuten Krankheitsphase die Tendenz der Senkung des Serumeisennüchternspiegels in unterschiedlich ausgeprägter Form in den einzelnen Altersstufen gegeben ist und bei der zweiten Belastung der kranken Kinder (in der Rekonvaleszenz) die Tendenz der Erhöhung des Serumeisenspiegels - wenn auch in unterschiedlicher Form - vorhanden ist.

Nüchternwerte c*

Die Bestimmung der Nüchternwerte erfolgte aus zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden dem Kapillargebiet entnommenen Blutproben. Die Dimension ist $\mu/100\text{ml}$ bzw. $\%$.

A	BL	n	Mittelwerte		Regressionsgerade	F-Wert	
			x	y			
I	A ₁	4	2,00	99,00	y = 117,67 - 9,33 x	2,35	p > 0,05
	A ₂	4	2,00	101,00	y = 118,33 - 8,67 x	2,16	p > 0,05
	B ₁	13	2,08	98,77	y = 118,99 - 9,74 x	1,60	p > 0,05
	B ₂	13	2,23	96,23	y = 84,25 + 5,37 x	0,31	p > 0,05
II	A ₁	6	8,83	71,50	y = 55,52 + 1,81 x	11,38	p < 0,05
	A ₂	6	8,83	73,00	y = 55,68 + 1,96 x	5,35	p > 0,05
	B ₁	25	11,12	64,60	y = 81,51 - 1,52 x	1,01	p > 0,05
	B ₂	25	11,24	72,04	y = 75,85 - 0,34 x	0,06	p > 0,05
III	A ₁	5	98,80	96,40	y = 76,22 + 0,20 x	0,55	p > 0,05
	A ₂	5	98,80	96,40	y = 72,99 + 0,24 x	0,69	p > 0,05
	B ₁	7	76,86	72,71	y = 70,82 + 0,02 x	0,01	p > 0,05
	B ₂	7	76,86	109,86	y = 86,43 + 0,30 x	1,80	p > 0,05

Tab. 1: Nüchternwerte

Tabelle 1: Nüchternwerte

Angegeben sind:

- A = Altersgruppen I (0 bis 6 Monate),
 II (6 bis 24 Monate),
 III (24 bis 180 Monate).
- Bl = Belastung A_1 = 1. Belastung gesunder Kinder
 A_2 = 2. Belastung gesunder Kinder
 B_1 = 1. Belastung kranker Kinder
 B_2 = 2. Belastung kranker Kinder

n = Anzahl der Probanden

Mittelwerte

- x = Mittelwert des Alters der Probanden innerhalb der zur Betrachtung kommenden Altersgruppe.
- y = Mittelwert des pharmakokinetischen Parameters; hier: Serumeisennüchternkonzentration.

Beide Mittelwerte ergeben einen Punkt der Regressionsgeraden, der zweite Punkt der Regressionsgeraden (auf der Ordinate liegend) ergibt sich aus der errechneten Größe - zum Beispiel $y = 117,67 - 9,33 x$. Hierbei stellt der erste Zahlenwert 117,67 den Punkt auf der Ordinate dar, während der zweite Zahlenwert den Steilheitsgrad der Geraden angibt.

Da in der Tabelle 1 für die Nüchternwerte auf Seite 50 jeweils nur die Mittelwerte für das Lebensalter in den einzelnen Altersgruppen sowie Belastungen und die Mittelwerte des dazugehörigen Messwertes - hier Nüchternkonzentration - angegeben sind, seien zur besseren Übersicht, stellvertretend auch für alle übrigen noch nachfolgenden Tabellen, als Beispiel die Einzelwerte für die Nüchternwerte der kranken Patienten vor Erst- und Zweitbelastung tabellarisch aufgeführt.

A	Bl	n	Messwerte	
			x	y
III	B ₁	1	32,00	77,00
		2	37,00	38,00
		3	44,00	91,00
		4	84,00	79,00
		5	105,00	80,00
		6	111,00	112,00
		7	125,00	32,00
III	B ₂	1	32,00	118,00
		2	37,00	62,00
		3	44,00	116,00
		4	84,00	111,00
		5	105,00	104,00
		6	111,00	130,00
		7	125,00	128,00

Tab. 1a: Einzelmesswerte für die Nüchternwerte in der Altersgruppe III der kranken Kinder vor erster bzw. zweiter Belastung

Tabelle 1 a: Einzelmesswerte für die Nüchternwerte in der Altersgruppe III der kranken Kinder vor erster bzw. zweiter Belastung

Angegeben sind:

A = Altersgruppe III (24 bis 180 Monate)

B₁ = Belastung B₁ = 1. Belastung kranker Kinder

B₂ = 2. Belastung kranker Kinder

n = Anzahl der Probanden

Messwerte

x = Einzelwert des Alters des Probanden innerhalb der zur Betrachtung kommenden Altersgruppe.

y = Einzelmesswert des pharmakokinetischen Parameters; hier Serumeisennüchternkonzentration.

Die entsprechenden Mittelwerte für das Lebensalter bzw. für den pharmakokinetischen Parameter sind der Tabelle 1 auf Seite 51 zu entnehmen. Sie finden sich in der Altersgruppe III unter den Belastungen B₁ und B₂.

Des weiteren sind aus der Tabelle 1 die jeweils dazugehörigen Regressionsgeraden gegen das Lebensalter zu ansehen.

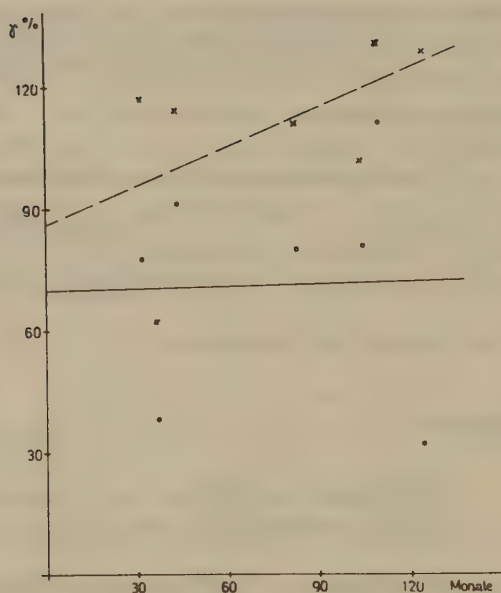


Abb. 1a: Regressionsgeraden sowie Einzelmesswerte der Nüchternwerte für die erste und zweite Belastung der kranken Kinder in der Altersgruppe III.

— Regressionsgerade für Nüchternwerte vor erster Belastung kranker Kinder.

----- Regressionsgerade für Nüchternwerte vor zweiter Belastung kranker Kinder.

o Einzelmesswerte der Nüchternwerte vor Erstbelastung kranker Kinder.

x Einzelmesswerte der Nüchternwerte vor Zweitbelastung der kranken Kinder.

Aufgrund dieser graphischen Darstellung erkennt man deutlich den Unterschied im Verlauf der Regressionsgeraden für die beiden Belastungen.

Es ist klar ersichtlich, daß in der Rekonvaleszenz (zweite Belastung) die Tendenz des Anstiegs der Serum-eisennüchternkonzentration vorhanden ist.

Eliminationshalbwert = t 50 %

Die Berechnung der EHWZ erfolgte entsprechend der Formel (4)

$$t \ 50 \% = \frac{\ln 2}{k_2}$$

mittels des programmierten Tischrechners. Die Dimension ist h.

Man erkennt, daß sich die EHWZ für die Altersgruppe I der gesunden Kinder sowohl in der ersten als auch in der zweiten Belastung statistisch signifikant von der EHWZ der ersten und zweiten Belastung der gleichen Altersgruppe der kranken Kinder und auch der anderen Altersgruppen unterscheidet. Die EHWZ der kranken Kinder (Gruppe I) ist bei Erst- und Zweitbelastung im Mittel um die Hälfte kürzer als die der gesunden Kinder, was für einen erhöhten Eisenumsatz im akuten Krankheitsstadium und auch noch in der Reparationsphase spricht.

In der Altersgruppe II ist die EHWZ der kranken Kinder gegen den gesunden Kindern um etwa ein Drittel kürzer. Die Regressionsgerade für die erste Belastung der kranken Kinder in dieser Altersgruppe weist eine leicht fallende, die Regressionsgerade für die zweite Belastung der kranken Kinder eine leicht steigende Tendenz auf. Die ermittelten Ergebnisse sprechen auch hier für einen erhöhten Eisenumsatz in der akuten und in der Reparationsphase, der jedoch statistisch nicht signifikant ist.

In der Altersgruppe III unterscheiden sich die Mittelwerte der EHWZ der gesunden und kranken Kinder nicht.

Außerdem zeigt die Regressionsgerade der Zweitbelastung der kranken Kinder eine leicht fallende Tendenz gegenüber einer leicht steigenden Tendenz der Regressionsgeraden für die Erstbelastung der kranken Kinder, so daß bei dieser uneinheitlichen Tendenz nur beschränkt auf einen erhöhten Eisenumsatz bei gering verkürzter EHWZ in der Reparationsphase geschlossen werden kann. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich durch die relativ kleine Zahl von Probanden zu erklären.

A	Bl	n	Mittelwerte		Regressionsgerade	F-Wert	
			x	y			
I	A ₁	4	2,00	1,17	y = 0,78 + 0,20 x	21,00	p < 0,05
	A ₂	4	2,00	1,21	y = 0,81 + 0,04 x	18,89	p < 0,05
	B ₁	13	2,08	0,55	y = 0,50 + 0,02 x	0,17	p > 0,05
	B ₂	13	2,23	0,56	y = 0,57 - 0,003 x	0,003	p > 0,05
II	A ₁	6	8,83	0,92	y = 0,74 + 0,02 x	0,29	p > 0,05
	A ₂	6	8,83	0,93	y = 0,58 + 0,04 x	0,95	p > 0,05
	B ₁	25	11,12	0,66	y = 0,73 - 0,007 x	0,15	p > 0,05
	B ₂	25	11,24	0,53	y = 0,46 + 0,007 x	0,51	p > 0,05
III	A ₁	5	98,80	0,59	y = 0,63 - 0,0004x	0,15	p > 0,05
	A ₂	5	98,80	0,60	y = 0,52 + 0,0008x	0,94	p > 0,05
	B ₁	7	76,86	0,73	y = 0,62 + 0,002 x	0,11	p > 0,05
	B ₂	7	76,86	0,56	y = 0,71 - 0,002 x	0,57	p > 0,05

Tab. 2: Eliminationshalbwertszeit
(Erläuterungen siehe Tabelle 1)

Eliminationskonstante k_2

Die Eliminationskonstante in der Dimension h^{-1} gibt an, wieviel von der im Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz pro Zeiteinheit umgesetzt wird. Die Berechnung erfolgte nach der Formel (5).

Aufgrund dieser Formel ist ersichtlich, daß k_2 im reziproken Verhältnis zu t 50% steht, das heißt, wenn die EHWZ kleiner wird, muß k_2 der entsprechenden Substanz größer werden und umgekehrt.

Es ergeben sich weder für die gesunden noch für die kranken Kinder in Erst- oder Zweitbelastung statistisch signifikante Unterschiede.

Man erkennt bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte für die Eliminationskonstante jedoch ohne Schwierigkeiten, daß sich entsprechend zum reziproken Verhältnis zur EHWZ bei einer Verkürzung der EHWZ eine entsprechende Erhöhung von k_2 der kranken Kinder der einzelnen Altersstufen findet.

Daß sich bei den doch relativ großen Unterschieden, zum Beispiel bei den Mittelwerten der gesunden und kranken Kinder, von k_2 in der Altersgruppe I keine statistisch signifikanten Unterscheidungen zeigen, dürfte an der großen Streuung der Einzelwerte liegen. Insgesamt ist jedoch die Tendenz für alle Altersgruppen zu erkennen, daß in der akuten Krankheitsphase und auch in der Rekonvaleszenz - hier zeigen dies besonders die zweite Belastung der kranken Kinder in Altersgruppe II und III - sich eine Erhöhung der Eliminationskonstante gegenüber den Vergleichswerten der gesunden Kinder findet. Dies spricht für einen erhöhten Eisenumsatz in der akuten Krankheitsphase und auch in der Rekonvaleszenz.

A	Bl	n	Mittelwerte x y	Regressionsgerade	F-Wert	p
I	A ₁	4	2,00	$y = 0,80 - 0,09 x$	10,41	$p > 0,05$
	A ₂	4	2,00	$y = 0,78 - 0,09 x$	7,53	$p > 0,05$
	B ₁	13	2,08	$y = 1,70 - 0,10 x$	0,32	$p > 0,05$
	B ₂	13	2,23	$y = 0,91 + 0,27 x$	1,83	$p > 0,05$
II	A ₁	6	8,83	$y = 1,05 - 0,03 x$	0,38	$p > 0,05$
	A ₂	6	8,83	$y = 1,16 - 0,04 x$	1,37	$p > 0,05$
	B ₁	25	11,12	$y = 0,95 + 0,02 x$	1,23	$p > 0,05$
	B ₂	25	11,24	$y = 1,46 + 0,01 x$	0,03	$p > 0,05$
III	A ₁	5	98,80	$y = 1,18 + 0,0003x$	0,021	$p > 0,05$
	A ₂	5	98,80	$y = 1,30 - 0,001 x$	0,74	$p > 0,05$
	B ₁	7	76,86	$y = 1,14 + 0,001 x$	0,01	$p > 0,05$
	B ₂	7	76,86	$y = 1,29 + 0,002 x$	0,07	$p > 0,05$

Tab. 3: Eliminationskonstante
(Erläuterungen siehe Tab. 1)

Verteilungsvolumen bzw. Distributionskoeffizient

Das Verteilungsvolumen stellt eine fiktive Größe dar, trotzdem ist es eine wichtige Hilfsgröße bei der Auswertung kinetischer Untersuchungen. Wird das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht bezogen, so ergibt sich das relative Verteilungsvolumen des Stoffes im Organismus

$$(\Delta') = \frac{D}{c^0 - c^*} \frac{\text{kg}}{\text{ml}},$$

auch Distributionskoeffizient genannt.

Die Dimension ist l/kg bzw. ml/g.

Das Verteilungsvolumen bzw. der Distributionskoeffizient der ersten Belastung in der Altersgruppe II der kranken Kinder ist statistisch signifikant gegenüber allen anderen Gruppen und Belastungen unterschieden.

Bei Betrachtung der Mittelwerte für das Verteilungsvolumen der einzelnen Belastungen und Altersstufen fällt auf, daß die Mittelwerte für das Vv der gesunden Kinder in der Altersgruppe I und II über den Mittelwerten für das Vv der kranken Kinder liegt, während es in der Altersstufe III umgekehrt ist, jedoch sind hier die Unterschiede im Vv nur minimal.

Die Regressionsgeraden für die einzelnen Belastungen der drei Altersstufen zeigen in der ersten Gruppe sowohl bei den gesunden als auch bei den kranken Kindern eine fallende Tendenz. In der Altersgruppe II ist für die Regressionsgeraden der gesunden Kinder eine fallende Tendenz zu sehen,

während die kranken Kinder ein unterschiedliches Verhalten zeigen.

In der Altersgruppe III ist für die gesunden Kinder ein geringfügiges Ansteigen der Regressionsgeraden zu erkennen, während es bei den kranken Kindern umgekehrt ist.

A	Bl	n	Mittelwerte $\bar{x}$ $\bar{y}$	Regressionsgerade	F-Wert	
I	A ₁	4	2,00 0,050	$y = 0,053 - 0,002x$	0,23	$p > 0,05$
	A ₂	4	2,00 0,052	$y = 0,056 - 0,002x$	0,91	$p > 0,05$
	B ₁	13	2,08 0,043	$y = 0,052 - 0,003x$	2,70	$p > 0,05$
	B ₂	13	2,23 0,039	$y = 0,042 - 0,002x$	1,10	$p > 0,05$
II	A ₁	6	8,83 0,060	$y = 0,083 - 0,003x$	1,59	$p > 0,05$
	A ₂	6	8,83 0,055	$y = 0,079 - 0,003x$	2,63	$p > 0,05$
	B ₁	25	11,12 0,037	$y = 0,026 + 0,001x$	6,87	$p < 0,05$
	B ₂	25	11,24 0,036	$y = 0,041 - 0,0004x$	1,03	$p > 0,05$
III	A ₁	5	98,80 0,034	$y = 0,031 + 0,0000x$	0,90	$p > 0,05$
	A ₂	5	98,80 0,034	$y = 0,034 + 0,0000x$	0,015	$p > 0,05$
	B ₁	7	76,86 0,036	$y = 0,039 - 0,0000x$	0,79	$p > 0,05$
	B ₂	7	76,86 0,036	$y = 0,042 - 0,0001x$	0,98	$p > 0,05$

Tab. 4: Verteilungsvolumen
(Erläuterungen siehe Tab. 1)

Pool

Der Pool berechnet sich aus der Nüchternkonzentration (c^*) multipliziert mit dem Verteilungsvolumen (V_v). Bei Bezug auf das Körpergewicht tritt der Distributionskoeffizient (Δ') anstelle des Verteilungsvolumens, siehe Beziehung (7a). Die Dimension des Pools ist mg/kg oder r/g .

Es sind keine signifikanten Unterschiede für den Pool zu erkennen.

Die Betrachtung der Mittelwerte für die Belastung in der Altersgruppe I lässt erkennen, daß die Werte für den Pool bei den kranken Kindern im Mittel um $10r/g$ unter den Werten der gesunden Kinder liegt. Die Regressionsgeraden zeigen sowohl für die gesunden als auch für die kranken Kinder eine fallende Tendenz unterschiedlicher Ausprägung.

In der Altersgruppe II liegen die Mittelwerte für den Pool der kranken Kinder im Mittel $16r/g$ unter dem der gesunden Vergleichskinder. Die Regressionsgeraden lassen sowohl für die gesunden als auch für die kranken Kinder eine gering fallende Neigung unterschiedlicher Ausprägung erkennen.

In der Altersgruppe III liegt der Mittelwert für den Pool der ersten Belastung der kranken Kinder unter dem Mittelwert der gesunden Vergleichskinder, während der Mittelwert der zweiten Belastung der kranken Kinder über dem der gesunden Kinder liegt. Die Regressionsgeraden der gesunden Kinder zeigen hier eine geringfügig ansteigende Tendenz,

während die Regressionsgerade der ersten Belastung der kranken Kinder leicht abfällt, steigt die Regressionsgerade der zweiten Belastung der Kranken wieder leicht an.

Somit zeigen die Werte für den Pool der kranken Kinder doch Abweichungen gegenüber den Werten für die gesunden Kinder und zwar dahingehend, daß eine Erniedrigung eintritt.

A	Bl	n	Mittelwerte x y	Regressionsgerade	F-Wert	
I	A ₁	4	2,00	0,049	y = 0,062 - 0,007 x	3,35
	A ₂	4	2,00	0,053	y = 0,065 - 0,006 x	2,70
	B ₂	13	2,08	0,044	y = 0,064 - 0,010 x	2,88
	B ₂	13	2,23	0,038	y = 0,039 - 0,001 x	0,01
II	A ₁	6	8,83	0,042	y = 0,051 - 0,001 x	0,45
	A ₂	6	8,83	0,040	y = 0,049 - 0,001 x	0,99
	B ₁	25	11,12	0,024	y = 0,026 - 0,0002x	0,08
	B ₂	25	11,24	0,026	y = 0,032 - 0,0005x	0,78
III	A ₁	5	98,80	0,033	y = 0,022 + 0,0001x	0,82
	A ₂	5	98,80	0,033	y = 0,024 + 0,0001x	0,78
	B ₁	7	76,86	0,026	y = 0,029 - 0,0000x	0,09
	B ₂	7	76,86	0,040	y = 0,036 + 0,0000x	0,14

Tab. 5: Pool

(Erläuterungen siehe Tab. 1)

Transfer

Beim Transfer handelt es sich um diejenige Menge eines Stoffes, die pro Zeiteinheit durch das Blut umgesetzt wird. Er errechnet sich aus der Multiplikation der Eliminationskonstante mit dem Pool.

Die Dimension ist $\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot \text{h}$ oder $\frac{\text{g}}{\text{g}} \cdot \text{h}$.

Der Transfer der zweiten Belastung der gesunden Kinder in der Altersgruppe I ist statistisch signifikant vom Transfer aller übrigen Gruppen und Belastungen unterschieden.

In der Altersgruppe I liegen die Mittelwerte für den Transfer der kranken Kinder in Erst- und Zweitbelastung praktisch doppelt so hoch wie die Mittelwerte der gesunden Vergleichskinder. Die Regressionsgeraden für die gesunden Kinder zeigen einen fast identischen Verlauf, während die Regressionsgeraden der ersten Belastung der kranken Kinder eine fallende Tendenz zeigt, erkennt man für die Regressionsgeraden der zweiten Belastung der kranken Kinder eine ansteigende Tendenz.

Die Mittelwerte des Transfer der gesunden Kinder in der Altersgruppe II zeigen keine große Differenz, ebenso erkennt man die nur geringe Differenz der Regressionsgeraden. Die erste Belastung der kranken Kinder in dieser Altersgruppe zeigt einen gering niedrigeren Mittelwert für den Transfer, während die zweite Belastung der kranken Kinder einen höheren Mittelwert für den Transfer erkennen lässt als die Vergleichswerte.

Die Regressionsgeraden zeigen einen gegensinnigen Verlauf - bei der Erstbelastung steigend, bei der Zweitbelastung fallend.

Für die Altersgruppe III zeigen die Mittelwerte des Transfer der gesunden Kinder bei beiden Belastungen einen identischen Wert, ebenso ergeben die Regressionsgeraden eine leicht ansteigende Tendenz. Die erste Belastung der kranken Kinder ergibt einen erniedrigten Mittelwert für den Transfer und auch fallende Tendenz, während die zweite Belastung der kranken Kinder einen deutlich höheren Mittelwert für den Transfer gegenüber den gesunden aufweist. Die Regressionsgerade ist leicht ansteigend. Insgesamt erkennt man den gesteigerten Transfer in der akuten Krankheitsphase bzw. in der Rekonvaleszenz gegenüber den gesunden Vergleichskindern, ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

A	Bl	n	Mittelwerte x y		Regressionsgerade	P-Wert	
I	A ₁	4	2,00	0,031	y = 0,048 - 0,008 x	7,11	p > 0,05
	A ₂	4	2,00	0,032	y = 0,047 - 0,008 x	172,74	p < 0,05
	B ₁	13	2,08	0,060	y = 0,086 - 0,012 x	3,23	p > 0,05
	B ₂	13	2,23	0,067	y = 0,023 + 0,020 x	1,35	p > 0,05
II	A ₁	6	8,83	0,035	y = 0,056 - 0,002 x	0,59	p > 0,05
	A ₂	6	8,83	0,033	y = 0,058 - 0,003 x	2,25	p > 0,05
	B ₁	25	11,12	0,028	y = 0,022 + 0,001 x	0,58	p > 0,05
	B ₂	25	11,24	0,043	y = 0,067 - 0,002 x	0,85	p > 0,05
III	A ₁	5	98,80	0,040	y = 0,026 + 0,0001x	0,89	p > 0,05
	A ₂	5	98,80	0,040	y = 0,031 + 0,0001x	0,29	p > 0,05
	B ₁	7	76,86	0,031	y = 0,039 - 0,0001x	0,14	p > 0,05
	B ₂	7	76,86	0,056	y = 0,053 + 0,0000x	0,02	p > 0,05

Tab. 6: Transfer
(Erläuterungen siehe Tab. 1)

Clearance

Die Clearance stellt das Produkt aus Eliminationskonstante und Verteilungsvolumen dar und wird in der Dimension

$$\frac{l}{kg} \cdot h \quad \text{oder} \quad \frac{ml}{g} \cdot h \quad \text{gemessen.}$$

Die Clearance der zweiten Belastung der gesunden Kinder in der Altersgruppe I sowie in der ersten Belastung der kranken Kinder in der Altersgruppe II sind statistisch signifikant von den anderen Belastungen und Gruppen unterschieden.

Die Mittelwerte der Clearance der gesunden Kinder der Erst- und Zweitbelastung in der Altersgruppe I sind identisch, ebenso zeigen die Regressionsgeraden nur einen gering differierenden Verlauf. Im Gegensatz dazu liegen die Mittelwerte der Clearance für Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder dieser Altersstufe doppelt so hoch wie die der gesunden, die Regressionsgeraden zeigen einen voneinander abweichenden Verlauf, denn die Regressionsgeraden der ersten Belastung der kranken Kinder fällt ab, während die der zweiten Belastung ansteigt.

In der Altersgruppe II zeigen die Mittelwerte der beiden Belastungen der gesunden Kinder für die Clearance eine geringe Differenz, die Regressionsgeraden stimmen fast überein. Der Mittelwert für die Clearance der Erstbelastung der kranken Kinder dieser Gruppe weicht nicht gegenüber den Mittelwerten der gesunden Kinder ab, jedoch zeigt die Regressionsgerade eine steigende Tendenz.

Für die Altersgruppe III zeigen die Mittelwerte der Clearance für die gesunden Kinder identische Werte mit gering unterschiedlicher Regressionsgeraden. Der Mittelwert der Clearance der Erstbelastung der kranken Kinder in dieser Gruppe liegt gering über den Werten der gesunden Kinder, während der Mittelwert der Clearance der Zweitbelastung der kranken Kinder über den Werten der gesunden Kinder liegt. Die Regressionsgeraden der kranken Kinder dieser Gruppe zeigen eine leicht fallende Tendenz. Auch hier zeigt sich, daß die Clearance der kranken Kinder höhere Werte aufweist als die der gesunden.

A	Bl	n	Mittelwerte x y		Regressionsgerade	F-Wert	
I	A ₁	4	2,00	0,031	y = 0,044 - 0,006 x	3,29	p > 0,05
	A ₂	4	2,00	0,031	y = 0,042 - 0,006 x	29,03	p < 0,05
	B ₁	13	2,08	0,060	y = 0,076 - 0,008 x	2,33	p > 0,05
	B ₂	13	2,23	0,059	y = 0,043 + 0,007 x	0,71	p > 0,05
II	A ₁	6	8,83	0,050	y = 0,087 - 0,004 x	1,02	p > 0,05
	A ₂	6	8,83	0,046	y = 0,089 - 0,005 x	3,13	p > 0,05
	B ₁	25	11,12	0,046	y = 0,016 + 0,003 x	5,33	p < 0,05
	B ₂	25	11,24	0,058	y = 0,081 - 0,002 x	0,63	p > 0,05
III	A ₁	5	98,80	0,040	y = 0,036 + 0,0000x	0,82	p > 0,05
	A ₂	5	98,80	0,043	y = 0,043 - 0,0000x	0,23	p > 0,05
	B ₁	7	76,86	0,043	y = 0,045 - 0,0000x	0,004	p > 0,05
	B ₂	7	76,86	0,052	y = 0,059 - 0,001 x	0,12	p > 0,05

Tab. 7: Clearance
(Erläuterungen siehe Tab. 1)

3.3.2. Ergebnisse bei Zusammenfassung der drei Alters-
klassen zu einer Gruppe und Berechnung der Re-
gressionsgeraden

DOCTOR, RIND und GLADTKE fanden in ihrer Arbeit über die enterale Eisenabsorption bei gesunden und kranken Kindern eine unterschiedliche, altersabhängige, enterale Eisenabsorption für gesunde und kranke Kinder. Aus diesem Grunde haben wir die gleichen Altersgruppen beibehalten und bei den bisherigen Berechnungen geprüft, ob sich dieselbe Altersabhängigkeit der Eisenstoffwechselkinetik bei gesunden und kranken Kindern findet.

Anhand der Tabellen ist zu erkennen, daß sich in der Altersgruppe I (null bis sechs Monate) die Eliminationshalbwertszeit bei gesunden Kindern bei der ersten und zweiten Belastung statistisch signifikant von der EHWZ der übrigen Belastungen in den einzelnen Gruppen unterscheidet. In der gleichen Altersgruppe unterscheiden sich statistisch signifikant noch der Transfer der zweiten Belastung sowie die totale Clearance der zweiten Belastung der gesunden Kinder von den übrigen Belastungen.

In der Altersgruppe II (sechs bis 24 Monate) sind statistisch signifikant unterschieden bei den gesunden Kindern die erste Bestimmung der Nüchternwerte und der Distributionskoeffizient ebenfalls bei der Erstbelastung. In der gleichen Altersgruppe unterscheidet sich noch die totale Clearance der ersten Belastung der kranken Kinder statistisch signifikant von den übrigen Belastungen.

Da sich bei den bisher durchgeführten statistischen Berechnungen - unter Beibehaltung der Einteilung in drei Altersgruppen - nur gelegentlich signifikante Unterschiede fanden, stellten wir ferner Berechnungen an, in denen die drei Altersgruppen zu einer zusammengefasst wurden und prüften dann, ob für die gesunde Gruppe (1. und 2. Belastung) und für die kranke Gruppe (1. und 2. Belastung) statistisch signifikante Unterschiede bestehen.

Die Berechnung der Regressionsgeraden für die vier Gruppen ergibt keine signifikante Unterschiede.

Bei Betrachtung der Mittelwerte für die beiden gesunden Gruppen ergeben sich für die Nüchternwerte beinahe identische Werte, ebenso zeigen die beiden entsprechenden Regressionsgeraden einen parallelen Verlauf mit leicht ansteigender Tendenz.

Der Mittelwert für die Nüchternwerte vor der Erstbelastung der kranken Kinder zeigt gegenüber den Mittelwerten für die Gesunden eine Erniedrigung, ebenso zeigt die Regressionsgerade für die Erstbelastung eine fallende Tendenz.

Der Mittelwert für die Nüchternwerte vor der Zweitbelastung der kranken Kinder liegt zwar noch unter den Mittelwerten der gesunden Kinder, jedoch zeigt die Regressionsgerade für die Nüchternwerte vor der Zweitbelastung eine ansteigende Tendenz.

In Abb. 2 sind die Regressionsgeraden dargestellt; man kann ohne Schwierigkeiten die Tendenzen erkennen.

Insgesamt ergibt sich die Tendenz der Erniedrigung des Nüchternserumeisens in der akuten Krankheitsphase mit anschließender Erhöhung der Nüchternserumeisenwerte in der Rekonvaleszenz.

Nüchternwert c^m

A	n	Mittelwerte		Regressionsgerade	F-Wert	
		x	y			
1	15	37,00	87,13	y = 81,25 + 0,16 x	2,19	p > 0,05
2	15	37,00	88,27	y = 82,38 + 0,16 x	2,04	p > 0,05
3	45	18,73	75,73	y = 78,01 - 0,12 x	0,50	p > 0,05
4	45	18,84	84,91	y = 78,54 + 0,34 x	4,01	p > 0,05

Tab. 8: Nüchternwerte bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.

- A₁ : Nüchternwerte vor Erstbelastung gesunder Kinder
 A₂ : Nüchternwerte vor Zweitbelastung gesunder Kinder
 A₃ : Nüchternwerte vor Erstbelastung kranker Kinder
 A₄ : Nüchternwerte vor Zweitbelastung kranker Kinder

n : Anzahl der Probanden

Mittelwerte:

x : Mittelwert für das Alter der Probanden in der entsprechenden Belastung

y : Mittelwert für die Serumseinnüchternkonzentration der entsprechenden Belastung

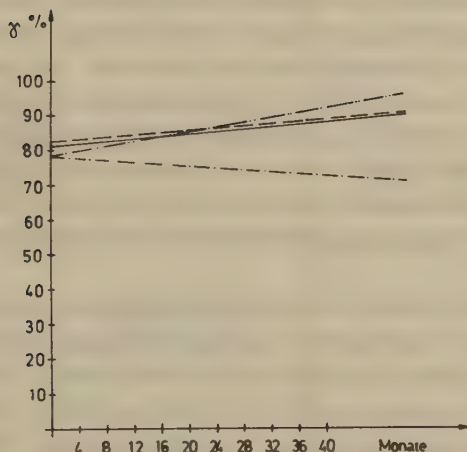


Abb. 2: Regressionsgeraden der Nüchternwerte für die einzelnen Belastungen bei Zusammenfassung der drei Altersgruppen zu einer Gruppe.

- Regressionsgerade für Nüchternwerte vor erster Belastung gesunder Kinder.
- Regressionsgerade für Nüchternwerte vor zweiter Belastung gesunder Kinder.
- .-.-.- Regressionsgerade für Nüchternwerte vor erster Belastung kranker Kinder.
- ...-... Regressionsgerade für Nüchternwerte vor zweiter Belastung kranker Kinder.

Aus Tabelle 9 ist zu entnehmen, daß die Eliminationshalbwertszeit der ersten Belastung der gesunden Kinder statistisch signifikant von den Eliminationshalbwertszeiten der anderen Belastungen sich unterscheidet. Weiterhin ist zu erkennen, daß der F-Wert für die zweite Belastung der gesunden Kinder an der Grenze von Nichtsignifikanz zur Signifikanz liegt, so daß man sagen kann: ein wesentlicher Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit zwischen erster und zweiter Belastung gesunder Kinder besteht nicht.

Die Mittelwerte der Eliminationshalbwertszeit für die Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder unterscheiden sich praktisch nicht, ebenso zeigen die beiden entsprechenden Regressionsgeraden einen fast identischen Verlauf mit leicht fallender Tendenz.

Die Mittelwerte der Eliminationshalbwertszeit für die Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder liegen unter denen der gesunden. Die entsprechenden Regressionsgeraden zeigen für die Erstbelastung der kranken Kinder noch eine leicht ansteigende Tendenz, während für die Zweitbelastung der kranken Kinder eine leicht fallende Tendenz zu erkennen ist.

Anhand der Berechnungen und auch aufgrund der graphischen Darstellung (Abbildung 3) ist ohne weiteres zu erkennen, daß in der akuten Krankheitsphase und auch noch in der Rekonvaleszenz aufgrund der verkürzten Eliminationshalbwertszeit ein erhöhter Eisenumsatz stattfinden muß.

Eliminationshalbwertszeit

A	n	Mittelwerte x y	Regressionsgerade	F-Wert	
1	15	37,00 0,88	$y = 0,99 - 0,003 x$	6,61	$p < 0,05$
2	15	37,00 0,89	$y = 0,99 - 0,003 x$	4,08	$p > 0,05$
3	45	18,73 0,64	$y = 0,61 + 0,002 x$	1,06	$p > 0,05$
4	45	18,84 0,55	$y = 0,55 - 0,0003x$	0,07	$p > 0,05$

Tab. 9: Eliminationshalbwertszeit bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.
(Erläuterungen siehe Tab. 8)

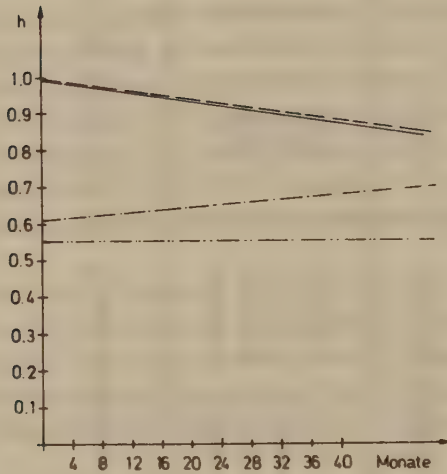


Abb. 3: Regressionsgeraden der Eliminationshalbwertszeit für die einzelnen Belastungen bei Zusammenfassung der Altersgruppen zu jeweils einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Abb. 2)

Anhand dieser Berechnungen erkennt man, daß k_2 der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder statistisch signifikant von k_2 der kranken Kinder unterschieden ist.

Weiterhin fanden wir bei der Prüfung mittels der Varianzanalyse, daß sich die Mittelwerte der Regressionsgeraden für die gesunden Kinder statistisch signifikant von den Mittelwerten der Regressionsgeraden der kranken Kinder unterscheiden.

Für die beiden Belastungen der gesunden Kinder finden sich praktisch identische Mittelwerte und auch fast gleich verlaufende Regressionsgeraden mit leicht ansteigender Tendenz (Abbildung 4).

Der Mittelwert für k_2 der Erstbelastung der kranken Kinder liegt über dem der gesunden, ebenso zeigt dies sich im Verlauf der Regressionsgeraden. Für die Zweitbelastung der kranken Kinder findet sich eine noch größere Eliminationskonstante gegenüber den gesunden Vergleichskindern. Dies kommt auch in der graphischen Darstellung zum Ausdruck. Ein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Belastung der kranken Kinder besteht nicht.

Da k_2 im reziproken Verhältnis zur Eliminationshalbwertszeit steht, findet sich entsprechend der verkürzten Eliminationshalbwertszeit bei Infektkindern und auch in der Rekonvaleszenz eine erhöhte Eliminationskonstante, was wiederum für einen gesteigerten Eisenumsatz im Infekt spricht.

Eliminationskonstante

A	n	Mittelwerte x y	Regressionsgerade	F-Wert
1	15	37,00 0,89	$y = 0,76 + 0,003 x$	7,46
2	15	37,00 0,88	$y = 0,77 + 0,003 x$	5,10
3	45	18,73 1,29	$y = 1,33 - 0,002 x$	0,38
4	45	18,84 1,52	$y = 1,54 - 0,001 x$	0,023

$p < 0,05$
 $p < 0,05$
 $p > 0,05$
 $p > 0,05$

Tab. 10: Eliminationskonstante bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe
(Erläuterungen siehe Tab. 8)

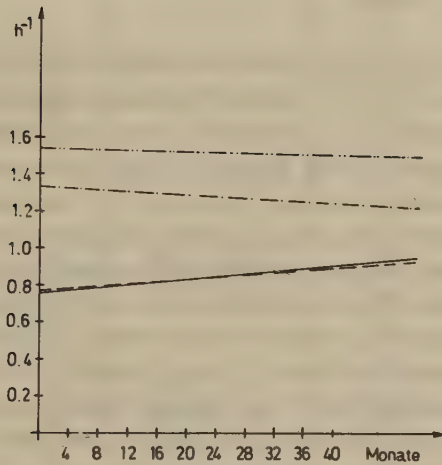


Abb. 4: Eliminationskonstante k_1 der einzelnen Belastungen bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu jeweils einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Abb. 2)

Das Verteilungsvolumen bzw. der Distributionskoeffizient der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder ist statistisch signifikant unterschieden vom Verteilungsvolumen der Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder.

Die Auswertung mittels der Varianzanalyse ergab, daß sich die Mittelwerte der Regressionsgeraden der gesunden Kinder signifikant von den Mittelwerten der Regressionsgeraden der kranken Kinder unterscheiden. Man sieht ferner, daß die Mittelwerte für das Verteilungsvolumen bzw. den Distributionskoeffizienten der Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder unter den Werten für die gesunden Kinder liegen. Die Regressionsgeraden für beide Belastungen (erste und zweite der kranken Kinder) liegen ebenfalls unter denen der gesunden Kinder und zeigen einen parallelen Verlauf mit gering fallender Tendenz, so daß sich in der akuten Krankheitsphase und auch noch in der Rekonvaleszenz ein leicht vermindertes Verteilungsvolumen bzw. ein leicht verminderter Distributionskoeffizient für alle Kinder (vom Säugling bis Schulkind) findet.

Verteilungsvolumen

A	n	Mittelwerte		Regressionsgerade	F-Wert
		x	y		
1	15	37,00	0,048	$y = 0,053 - 0,0001 x$	4,78
2	15	37,00	0,047	$y = 0,052 - 0,0001 x$	7,43
3	45	18,73	0,039	$y = 0,039 - 0,0000 x$	0,69
4	45	18,84	0,037	$y = 0,038 - 0,0000 x$	1,01
					$p < 0,05$ $p < 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$

Tab. 11: Verteilungsvolumen bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe
(Erläuterungen siehe Tab. 8)

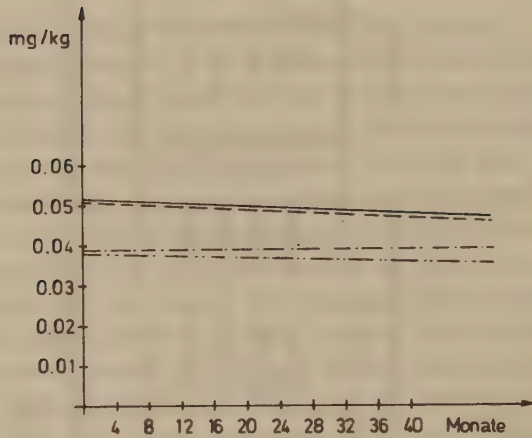


Abb. 5: Verteilungsvolumen der einzelnen Belastungen bei Zusammenfassung der drei Altersgruppen zu jeweils einer Gruppe.
(Erläuterungen siehe Abb. 2)

Es ergeben sich keine signifikante Unterschiede für den Pool der Erst- und Zweitbelastung bei gesunden Kindern gegenüber den Belastungen bei kranken Kindern.

Jedoch ist zu erkennen, daß die Mittelwerte des Pools der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder identisch sind, ebenso zeigen die beiden Regressionsgeraden einen nahezu identischen Verlauf.

Der Mittelwert für den Pool bei Erstbelastung der kranken Kinder ist niedriger als der Wert der Vergleichskinder, die Regressionsgerade fällt ab. Der Mittelwert für den Pool der zweiten Belastung der kranken Kinder liegt über dem Wert der Erstbelastung der kranken Kinder, ist jedoch noch erniedrigt gegenüber den Vergleichskindern. Die Regressionsgerade zeigt eine ansteigende Tendenz.

Pool

A	n	Mittelwerte x y	Regressionsgerade	F-Wert	
1	15	37,00 0,041	$y = 0,043 - 0,0000x$	0,51	$p > 0,05$
2	15	37,00 0,041	$y = 0,043 - 0,0000x$	0,93	$p > 0,05$
3	45	18,73 0,030	$y = 0,032 - 0,001 x$	1,25	$p > 0,05$
4	45	18,84 0,032	$y = 0,030 - 0,001 x$	1,01	$p > 0,05$

Tab. 12: Pool bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.
(Erläuterungen siehe Tab. 8)

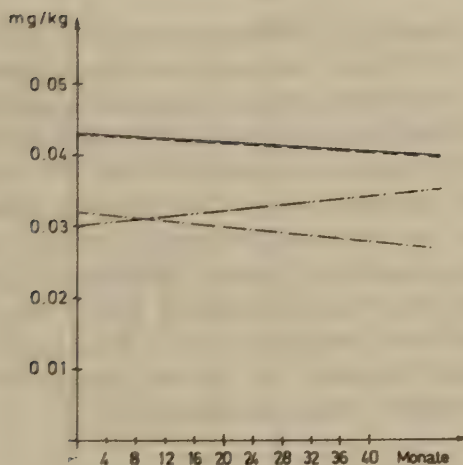


Abb. 6: Pool der einzelnen Belastungen bei Zusammenfassung der Altersgruppen zu einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Abb. 2)

Der Transfer der Erst- und Zweitbelastung der gesunden und kranken Kinder ist nicht signifikant unterschieden.

Bei Betrachtung der Mittelwerte für die einzelnen Belastungen fällt auf, daß sich die Mittelwerte der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder und der Mittelwert der Erstbelastung der kranken Kinder nur gering unterscheidet. Hingegen zeigen die Regressionsgeraden für die Belastungen der gesunden Kinder einen parallelen und leicht ansteigenden Verlauf, während die Regressionsgerade für die Erstbelastung der kranken Kinder eine fallende Tendenz zeigt, das heißt, daß ein erhöhter Transfer bei den Säuglingen in der akuten Phase vorliegt, der zu den älteren Kindern hin deutlich abnimmt (siehe Abbildung 7).

Für die Zweitbelastung der kranken Kinder findet sich ein deutlich erhöhter Mittelwert für den Transfer, ebenso liegt die Regressionsgerade über denen der gesunden Vergleichskinder. Dieses spricht für einen erhöhten Transfer des Eisens in der Reparationsphase.

Transfer

A	n	Mittelwerte		Regressionsgerade	F-Wert	
		x	y			
1	15	37,00	0,036	$y = 0,032 + 0,0001x$	1,34	$p > 0,05$
2	15	37,00	0,035	$y = 0,032 + 0,0001x$	1,37	$p > 0,05$
3	45	18,73	0,038	$y = 0,041 - 0,0002x$	1,76	$p > 0,05$
4	45	18,84	0,052	$y = 0,052 + 0,0000x$	0,001	$p > 0,05$

Tab. 13: Transfer bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Tab. 8)

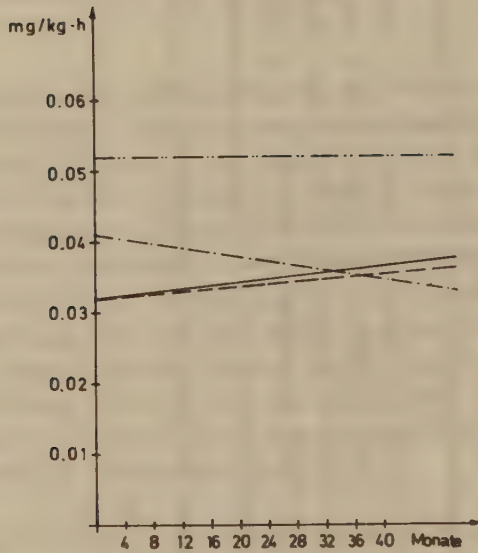


Abb. 7: Regressionsgeraden des Transfer für die einzelnen Belastungen unter Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Abb. 2)

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Clearance der Erst- und Zweitbelastung der gesunden und kranken Kinder konnte nicht gefunden werden.

Die Mittelwerte der Clearance der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder sind nur gering voneinander unterschieden, ebenso weisen die entsprechenden Regressionsgeraden keine wesentlichen Abweichungen auf.

Die Mittelwerte der Clearance der Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder liegen über den Werten der gesunden Vergleichskinder, wobei für die Zweitbelastung der kranken Kinder im Mittel eine höhere Clearance erkennbar ist im Vergleich zu den kranken Kindern der Erstbelastung und natürlich den gesunden Vergleichskindern gegenüber.

Die graphische Darstellung (Abbildung 8) gibt dies oben Beschriebene ebenfalls wieder.

Clearance

A	n	Mittelwerte x y		Regressionsgerade	P-Wert	
1	15	37,00	0,042	$y = 0,042 + 0,0000x$	0,003	$p > 0,05$
2	15	37,00	0,040	$y = 0,040 - 0,0000x$	0,013	$p > 0,05$
3	45	18,73	0,050	$y = 0,050 - 0,0001x$	0,47	$p > 0,05$
4	45	18,84	0,057	$y = 0,059 - 0,0001x$	0,26	$p > 0,05$

Tab. 14: Clearance bei Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Tab. 8)

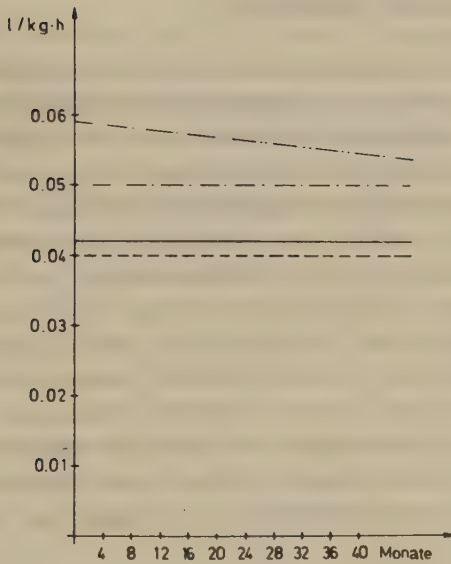


Abb. 8: Regressionsgeraden der Clearance für die einzelnen Belastungen unter Zusammenfassung der einzelnen Altersgruppen zu einer Gruppe.

(Erläuterungen siehe Abb. 2)

3.3.3. Ergebnisse bei Anwendung der einfachen Varianzanalyse und Aufschlüsselung von Signifikanzen durch den Scheffé-Test sowie Durchführung des "t"-Test für paarige Stichproben

Bei den bisher durchgeführten Berechnungen ist einmal mittels der linearen Regression geprüft worden, ob signifikante Altersunterschiede zwischen den drei Altersgruppen bestehen. Da sich nur gelegentlich statistisch signifikante Altersunterschiede gezeigt hatten, ist noch durch Berechnung der linearen Regression bei Zusammenfassung der drei Altersgruppen zu jeweils einer Gruppe für die einzelnen Parameter nach signifikanten Unterschieden zwischen gesunden und kranken Kindern gesehen worden. Hierbei zeigten sich für einzelne Parameter - besonders für die Belastungen bei gesunden Kindern - statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den entsprechenden Werten der Belastungen der kranken Kinder.

Um noch eine weitere Aufschlüsselung zu erreichen, wurde mittels der einfachen Varianzanalyse (Tabelle 15) geprüft, ob signifikante Altersunterschiede für die drei Altersgruppen und die jeweils entsprechenden Parameter bestehen. Fanden sich signifikante Unterschiede, so wurde durch Anwendung des Scheffé-Test aufgeschlüsselt, welche Altersgruppen des betreffenden Parameters sich signifikant unterscheiden.

Die einfache Varianzanalyse wurde sowohl innerhalb der ersten als auch innerhalb der zweiten Belastung bei gesunden und kranken Kindern für die einzelnen Parameter durchgeführt.

Dabei wurde die Einteilung in die drei Altersgruppen beibehalten.

Schließlich wurde noch mit Hilfe des "t"-Test für paarige Stichproben (Tabelle 16) nachgesehen, ob zwischen Erst- und Zweitbelastung innerhalb der einzelnen Altersgruppen - bei Beibehaltung der drei Altersgruppen - für die einzelnen Parameter sich bei gesunden und kranken Kindern signifikante Unterschiede finden.

1. Belastung_gesunder_Kinder			2. Belastung_gesunder_Kinder		
G r u p p e	F-Wert	Scheffé-Test	Gruppe	F-Wert	Scheffé-Test
c [*] X _I = 99.0 X _{II} = 71.5 X _{III} = 96.4	∅sign.	∅	101.0 73.0 96.4	∅sign.	∅
t 50%	1.17 0.91 0.59	sign. I-III	1.21 0.92 0.59	+	sign. I-III
k ₂	0.61 0.80 1.20	sign. I-III II-III	0.60 0.80 1.18	+	sign. I-III II-III
Δ'	0.049 0.059 0.034	sign. II-III	0.051 0.055 0.034	+	sign. I-III II-III
Pool	0.049 0.042 0.033	∅	0.052 0.039 0.032	+	sign. I-III
Tf	0.031 0.035 0.039	∅	0.031 0.032 0.039	∅	∅
Cl _{tot}	0.031 0.049 0.040	∅	0.031 0.045 0.040	∅	∅

Tab. 15: Übersicht über die Prüfung von Altersabhängigkeiten mittels der einfachen Varianzanalyse.
Aufschlüsselung der Signifikanzen mittels des Scheffé-Test.

1. Belastung kranker Kinder

2. Belastung kranker Kinder

Gruppe	F-Wert	Scheffé-Test	Gruppe	F-Wert	Scheffé-Test
c [*] X _I = 98.76 X _{II} = 64.60 X _{III} = 72.71	+	sign. I- II	96.23 72.04 108.86	+	sign. I-III
t 50% 0.55 0.65 0.73	ø	ø	0.56 0.53 0.56	ø	ø
k ₂ 1.49 1.22 1.17	ø	ø	1.52 1.55 1.42	ø	ø
Δ' 0.042 0.037 0.036	ø	ø	0.038 0.036 0.036	ø	ø
Pool 0.043 0.023 0.026	+	sign. I- II	0.038 0.026 0.038	+	sign. II-III
Tf 0.060 0.028 0.031	+	sign. I- II I-III	0.066 0.042 0.056	ø	ø
CL _{tot} 0.059 0.064 0.043	ø	ø	0.058 0.058 0.051	ø	ø

Tab. 15a: Übersicht über die Prüfung von Altersabhängigkeiten mittels der einfachen Varianzanalyse.
Aufschlüsselung der Signifikanz mittels des Scheffé-Test.

(Gruppe A: 1/2 Belastung gesunder Kinder)				(Gruppe B: 1/2 Belastung kranker Kinder)			
I		II		I		II	
(O-6 Monate)		(6-24 Monate)		(O-6 Monate)		(6-24 Monate)	
k e i n e S i g n i f i k a n z		(24-180 Monate)		(24-180 Monate)			
ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	1. 72.71 + 2. 109.85 +
t 50% ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ
k_2 ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ
Δ' ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ
Pool ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	1. 26.00 + 2. 39.57 +
πf ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	1. 31.28 + 2. 56.42 +
CL_{tot} ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ

Tab. 16: "t"-Test für paarige Stichproben.

Gruppe A: Statistische Berechnung zwischen erster und zweiter Belastung der gesunden Kinder in den drei Altersgruppen.

Gruppe B: Statistische Berechnung zwischen erster und zweiter Belastung der kranken Kinder in den drei Altersgruppen.

Erläuterungen zu den Tabellen 15 und 15a:

Unter der Bezeichnung

Gruppe (X_I = null - sechs Monate, X_{II} = sechs - 24 Monate,
 X_{III} = 24 - 180 Monate)

sind jeweils die Mittelwerte für die drei Altersgruppen
des jeweiligen Parameters vermerkt.

Unter F-Wert ist angegeben, ob eine Signifikanz vorliegt
oder nicht.

Mittels des Scheffé-Test

$$\left(\sqrt{2 \cdot \frac{F}{f_1 / f_2} \cdot \frac{MAQ}{\text{in Gr.}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{\bar{n}_1} + \frac{1}{\bar{n}_2}} \right)$$

ist bei Signifikanzen die weitere Aufschlüsselung durch-
geführt worden, um zu prüfen, zwischen welchen Alters-
gruppen die statistisch gesicherten Unterschiede vorhan-
den sind.

Anhand der Tabelle 15 erkennt man, daß aufgrund der einfachen Varianzanalyse die Nüchternwerte vor der ersten und auch vor der zweiten Belastung der gesunden Kinder für die drei Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede zeigen.

Bei den kranken Kindern zeigt sich vor der ersten Belastung ein signifikanter Unterschied in den Nüchternwerten für die Altersgruppen I gegen II und bei der zweiten Belastung der kranken Kinder für die Altersgruppen II gegen III.

Im "t"-Test für Paarvergleiche (Tabelle 16) zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Nüchternwerte in der Altersgruppe III der kranken Kinder vor Erst- und Zweitbelastung.

Bei Betrachtung der Mittelwerte für die einzelnen Altersgruppen erkennt man die mehr oder weniger grossen Unterschiede besonders vor Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder, die Tendenz zum erhöhten Serumeisennüchternwert in der Rekonvaleszenz ist jedoch besser an den einzelnen Regressionsgeraden (Tabelle 1) und bei der Zusammenfassung zu einer Gruppe in der Abbildung 2 anhand der Regressionsgeraden für die zweite Belastung der kranken Kinder zu erkennen (-.-.-.-.-).

Für die Eliminationshalbwertzeit zeigt sich durch Berechnung mit der einfachen Varianzanalyse in der ersten und zweiten Belastung der gesunden Kinder ein signifikanter Unterschied jeweils in der Gruppe I gegen III.

Die Eliminationshalbwertszeit der Kinder im Alter von null bis sechs Monaten ist gegenüber den Kindern von 24 bis 180 Monaten signifikant länger. Die Eliminationshalbwertszeit für die beiden Belastungen der kranken Kinder zeigt für die drei Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede, ebenso sind im "t"-Test keine signifikanten Unterscheidungen zu erkennen. Jedoch ist die Tendenz der kürzeren Eliminationshalbwertszeit der einzelnen Altersgruppen im Vergleich gesunde gegen kranke Kinder zu sehen, wie dies deutlich auch in der Abbildung 3 zu erkennen ist. Es ist die Tendenz der verkürzten Eliminationshalbwertszeit bei den kranken Kindern zu bemerken, was für einen erhöhten Eisenumsatz im Infekt und während der Reparatation spricht.

Die Eliminationskonstante zeigt bei Berechnung durch die einfache Varianzanalyse für die erste Belastung der gesunden Kinder einen signifikanten Unterschied für die Altersgruppen I gegen III und II gegen III. In der zweiten Belastung der gesunden Kinder unterscheiden sich signifikant die Eliminationskonstanten der Gruppen I gegen III und II gegen III.

Für die Belastungen der kranken Kinder ergeben sich für die Eliminationskonstante keine signifikanten Unterschiede, man sieht jedoch die Tendenz - entsprechend der kürzeren Eliminationshalbwertszeit - der größeren Eliminationskonstanten für die Belastung im akuten Krankheitsstadium und besonders in der Rekonvaleszenz für alle drei Altersgruppen.

Im Paarvergleich ergeben sich für gesunde und kranke Kinder zwischen erster und zweiter Belastung keine signifikanten Unterschiede.

Für das Verteilungsvolumen bzw. den Distributionskoeffizienten zeigt sich bei der einfachen Varianzanalyse für die erste Belastung der gesunden Kinder ein signifikanter Unterschied der Gruppen II gegen III und für die zweite Belastung der gesunden Kinder ein signifikanter Unterschied der Gruppen I gegen III und II gegen III.

Für die kranken Kinder konnte weder bei der ersten noch bei der zweiten Belastung eine signifikante Unterscheidung im Verteilungsvolumen für die drei Altersgruppen gefunden werden, ebenso zeigte sich im Paarvergleich weder für die gesunden noch für die kranken Kinder ein signifikanter Unterschied. Jedoch ist die Tendenz, besonders für die jüngeren Kinder (Säuglinge und Kleinkinder), für ein gering niedrigeres Verteilungsvolumen der kranken gegenüber den gesunden Vergleichskindern zu erkennen.

Der Pool für die Erstbelastung der gesunden Kinder zeigt für die drei Altersstufen keine signifikanten Unterschiede, für die zweite Belastung der gesunden Kinder fand sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen I gegen III. Bei den kranken Kindern ist in der Erstbelastung der Pool der Gruppen I gegen II signifikant unterschieden, bei der Zweitbelastung der Pool der Gruppen II gegen III.

Im durchgeführten "t"-Test fand sich für die gesunden Altersgruppen - wie zu erwarten - kein Unterschied, bei den kranken Gruppen zeigte der Pool für die Altersstufe III zwischen erster und zweiter Belastung einen signifikanten Unterschied mit einem deutlichen Anstieg des Pools der zweiten Belastung der kranken Kinder gegenüber den gesunden.

Insgesamt ist die Tendenz zum Anstieg des Pools in der Rekonvaleszenz (zweite Belastung der kranken Kinder) zu erkennen.

Der Transfer der Erstbelastung der gesunden Kinder zeigt keine signifikanten Altersunterschiede, ebenso ist es bei der Zweitbelastung der gesunden Kinder. Für die Erstbelastung der kranken Kinder findet sich bei Anwendung der einfachen Varianzanalyse und weitere Aufschlüsselung durch den Scheffé-Test ein signifikanter Unterschied für die Altersgruppen I gegen II und I gegen III. Für die Zweitbelastung der kranken Kinder sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Im "t"-Test findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Belastung für die Altersstufe III der kranken Kinder mit einem ausgeprägten Anstieg des Transfer in der Rekonvaleszenz gegenüber dem akuten Krankheitsstadium.

Für die Clearance ergibt sich weder für die gesunden noch für die kranken Kinder bei Erst- und Zweitbelastung innerhalb der Altersgruppen ein signifikanter Unterschied.

Ebenso zeigen sich im "t"-Test keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen Belastungen.

Bei der Prüfung der Altersabhängigkeit für Gruppen mittels der einfachen Varianzanalyse und weitere Differenzierung vorhandener Signifikanzen mit dem Scheffé-Test haben sich doch deutlich mehr statistisch signifikante Altersabhängigkeiten nachweisen lassen als bei Prüfung durch die Ermittlung der Regressionsgeraden. Die Begründung für die Nichtsignifikanz bei der Ermittlung der Regressions dürfte einmal in der großen Streuung der einzelnen Messwerte der Parameter und zum anderen in der nicht exakten, linearen Abhängigkeit zu suchen sein. Es ist jedoch aufgrund der Berechnung der einzelnen Regressionsgeraden die Tendenz - vor allem bei Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder - hinsichtlich des erhöhten Transfer, der verkürzten Eliminationshalbwertszeit, der größeren Eliminationskonstanten, die alle für einen erhöhten Eisenumsatz im akuten Stadium und in der Rekonvaleszenz sprechen, zu erkennen.

4. DISKUSSION

Bei Durchsicht des vorliegenden Schrifttums hinsichtlich des Eisenstoffwechsels ergibt sich für die Untersuchungen sowohl bei erwachsenen wie auch bei kindlichen Infektpatienten und anhand der Tierexperimente für das akute Krankheitsstadium die Tendenz der Erniedrigung des Serumeisenspiegels, das heißt der Nüchternkonzentration des Serumeisens. Der Grad der Erniedrigung des Serumeisenspiegels scheint von der Reaktionsbereitschaft des Organismus und vom Zeitpunkt der Bestimmung abzuhängen. Das bedeutet, daß der Abfall der Nüchternkonzentration des Serumeisens von der Phase der Reaktionsbereitschaft des Organismus abhängt, in welcher die Serumeisenbestimmung erfolgt (6, 8, 9, 10, 40, 41, 42, 43, 61, 63, 73).

Die eigenen Ergebnisse für die Nüchternwerte - unter Beibehaltung der Einteilung in die bekannten drei Altersgruppen - lassen in unterschiedlichem Ausmaß für die einzelnen Altersgruppen im akuten Krankheitsstadium einen Abfall der Nüchternkonzentration des Serumeisens erkennen.

Anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Werte für die Regressionsgeraden der einzelnen Belastungen ist der unterschiedliche Verlauf besonders vor der ersten und zweiten Belastung der kranken Kinder zu erkennen. Das heißt, in der Altersgruppe I zeigt die Regressionsgerade für die Erstbelastung der kranken Kinder eine fallende Tendenz, die Regressionsgerade der Zweitbelastung für diese Altersgruppe eine steigende Tendenz.

In der Altersgruppe II zeigt die Regressionsgerade der Erstbelastung der kranken Kinder eine fallende Tendenz, die Regressionsgerade der Zweitbelastung zeigt ebenfalls eine fallende Tendenz, die jedoch nicht mehr so stark ausgeprägt ist wie bei der Erstbelastung und damit eine allmähliche Normalisierung des Eisenstoffwechsels anzeigt.

In der Altersgruppe III fällt auf, daß die Regressionsgerade für die Erstbelastung der kranken Kinder noch eine leicht ansteigende Tendenz zeigt, die jedoch gegenüber den Regressionsgeraden der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder in dieser Altersgruppe deutlich geringer ist, während die ansteigende Tendenz der Regressionsgeraden für die zweite Belastung der kranken Kinder wieder deutlich zu sehen ist.

Auch die Berechnung der Nüchternwerte der einzelnen Gruppen vor Erst- und Zweitbelastung gesunder Kinder mittels der einfachen Varianzanalyse zeigen keine signifikanten Unterschiede. Für die Nüchternwerte der kranken Kinder vor Erst- und Zweitbelastung ergeben sich bei der Auswertung mittels der einfachen Varianzanalyse bei der ersten Belastung signifikante Unterschiede zwischen erster und zweiter Altersgruppe und vor der zweiten Belastung zwischen zweiter und dritter Altersgruppe.

Bei den Paarvergleichen zeigen sich lediglich in der Altersstufe III vor erster und zweiter Belastung der kranken Kinder signifikante Unterschiede, das heißt der Mittelwert für die Serumeisennüchternkonzentration

in der Rekonvaleszenz liegt statistisch gesichert über dem vor der ersten Belastung der kranken Kinder.

Aufgrund des bisher Gesagten ist zu erkennen, daß der kindliche Organismus im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung im akuten Stadium mit einer Erniedrigung des Serumeisenspiegels reagiert und in der Rekonvaleszenz einen Wiederanstieg des Serumeisens zeigt. Signifikante Unterschiede konnten rechnerisch nur gelegentlich ermittelt werden.

Im Schrifttum finden sich über die Eliminationshalbwertszeit bei fieberhaften Erkrankungen nur wenige definitive Zahlen.

BUSH und CARTWRIGHT (7) fanden 1954 bei Untersuchungen mit radioaktivem Eisen (Fe^{59}) bei Patienten mit chronischen Infekten und Anämien die Eliminationshalbwertszeit auf 0,50 Stunden gegenüber 1,43 Stunden bei gesunden Kontrollpersonen verkürzt.

HEILMEYER (43) machte 1944 die Mitteilung, daß intravenös verabfolgtes Eisen bei fieberhaften Kranken im Vergleich zu Gesunden deutlich schneller aus der Blutbahn eliminiert wird. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren bei fieberhaften Patienten und bei Tierversuchen gemacht (12, 33, 34, 44, 50, 52, 56).

Die eigenen Ergebnisse (Tabelle 2) zeigen für die Eliminationshalbwertszeit in der Gruppe I für die Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder einen

signifikanten Unterschied gegenüber der Eliminationshalbwertszeit aller Belastungen und Altersgruppen, das heißt, es besteht eine Altersabhängigkeit, die signifikant ist.

So ist zum Beispiel die Eliminationshalbwertszeit der kranken Kinder der gleichen Altersgruppe im Mittel um die Hälfte kürzer. In der Altersgruppe II ist die Eliminationshalbwertszeit der kranken Kinder gegenüber den gesunden Probanden etwa um ein Drittel kürzer, während in der Altersgruppe III keine größeren Unterschiede der Eliminationshalbwertszeit zwischen gesunden und kranken Kindern und Erst- und Zweitbelastung auftreten. Einzelne statistisch signifikante Unterschiede für die Eliminationshalbwertszeit finden sich für die drei Altersgruppen bei Anwendung der einfachen Varianzanalyse. Hierbei zeigt sich, daß sich die Eliminationshalbwertszeit der gesunden Kinder der Altersgruppe I gegen III bei Erst- und Zweitbelastung signifikant unterscheiden. Die Eliminationshalbwertszeit der beiden Belastungen der kranken Kinder zeigen zwischen Erst- und Zweitbelastung keinen signifikanten Unterschied bei Berechnung durch die Varianzanalyse. Mit Hilfe des Paarvergleiches konnten weder für gesunde noch für kranke Kinder signifikante Unterschiede zwischen erster und zweiter Belastung in den drei Altersgruppen gefunden werden (siehe Tabelle 16).

Anhand der Abbildung 3 erkennt man die kürzere Eliminationshalbwertszeit der kranken Kinder gegenüber den gesunden. Weiter kommt der Unterschied zwischen Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder zur Darstellung.

Das heißt, daß im Mittel die Eliminationshalbwertszeit der zweiten Belastung gegenüber der ersten Belastung der kranken Kinder nochmals einen kürzeren Wert aufweist, besonders bei den älteren Kindern. Diese gegenüber der Norm verkürzte Eliminationshalbwertszeit bei der zweiten Belastung der kranken Kinder zeigt an, daß ein erhöhter Eisenumsatz stattfinden muß.

Im vorliegenden Schrifttum fanden sich keine Angaben über die Eliminationskonstante bei infektkranken Patienten. Die eigenen Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied für k_2 der einzelnen Belastungen bei Beibehaltung der Einteilung in drei Altersgruppen und Ermittlung der einzelnen Regressionsgeraden. Es ist jedoch bei Betrachtung der einzelnen Regressionsgeraden (Tabelle 3) zu erkennen, daß sich die Regressionsgeraden der kranken Kinder von denen der gesunden Kinder unterscheiden. Entsprechend der kürzeren Eliminationshalbwertszeit bei kranken Kindern findet sich eine größere Eliminationskonstante. Bei Zusammenfassung zu einer Gruppe (Tabelle 10) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für k_2 der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder gegenüber den kranken. Dieser rechnerisch ermittelte Unterschied für k_2 der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder kommt in der graphischen Darstellung (Abbildung 4) ebenfalls zum Ausdruck. Die Regressionsgeraden für k_2 der Erst- und Zweitbelastung bei gesunden Kindern zeigen einen praktisch identischen Verlauf. Davon unterscheiden sich die Regressionsgeraden der Erst- und Zweitbelastung bei kranken Kindern,

wobei auch der Unterschied zwischen den Belastungen bei der kranken Gruppe sichtbar wird. Entsprechend der kürzeren Eliminationshalbwertszeit bei der zweiten Belastung der kranken Kinder findet sich eine größere Eliminationskonstante bei dieser Gruppe. Betrachtet man in den Tabellen 15/15a die Ergebnisse, so findet sich für das eben Gesagte eine Bestätigung. Durch die einfache Varianzanalyse und die zusätzliche Anwendung des Scheffé-Test konnte gezeigt werden, daß sich für die erste und zweite Belastung der gesunden Kinder k_2 der Altersgruppen I gegen III und II gegen III signifikant voneinander unterscheiden. Für die beiden Belastungen der kranken Kinder fanden sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch ist bei Vergleich der Mittelwerte zwischen gesunden und kranken Kindern auch hier die Tendenz für eine Erhöhung von k_2 der kranken Kinder gegenüber den gesunden erkennbar.

Mit dem Paarvergleich ("t"-Test) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen erster und zweiter Belastung bei gesunden oder kranken Kindern der drei Altersstufen gefunden werden. Insgesamt gesehen ergibt sich für die Eliminationskonstante der kranken Kinder sowohl für die Erst- wie auch für die Zweitbelastung gegenüber den gesunden Vergleichskindern die Tendenz zur Erhöhung, was für einen erhöhten Eisenumsatz im akuten Infektstadium und während der Reparationsphase spricht.

Für das Verteilungsvolumen bzw. für den Distributionskoeffizienten finden sich ebenfalls keine verwertbaren Zahlenangaben im vorliegenden Schrifttum.

Unter Beibehaltung der Aufteilung in die drei Altersgruppen und Ermittlung der Regressionsgeraden erkennt man anhand der Tabelle 4 lediglich für die erste Belastung in der Altersgruppe II der kranken Kinder einen signifikanten Unterschied gegenüber den übrigen Belastungen. Es ist jedoch zu sehen, daß Unterschiede in der steigenden bzw. fallenden Tendenz der Regressionsgeraden für die einzelnen Belastungen vorhanden sind.

Betrachtet man das Ergebnis unter Zusammenfassung zu einer Gruppe (Tabelle 11), so ergibt sich für die gesunden Kinder ein signifikanter Unterschied in der Erst- und Zweitbelastung gegenüber den kranken Kindern der beiden Belastungen.

In Abbildung 5 erkennt man den leicht fallenden, parallelen Verlauf der beiden Regressionsgeraden für die Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder. Die Werte für den Distributionskoeffizienten der Erst- und Zweitbelastung bei kranken Kindern liegen etwas niedriger, die Regressionsgeraden zeigen nur einen eben angedeutet fallenden Verlauf, so daß zwischen Säuglingen und größeren Kindern keine wesentlichen Unterschiede im Verteilungsvolumen bestehen.

Die Berechnung des Verteilungsvolumens bzw. des Distributionskoeffizienten durch die einfache Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied der Altersgruppen II gegen III bei der Erstbelastung der gesunden Kinder und der Altersgruppen I gegen III und II gegen III der Zweitbelastung der gesunden Kinder (Tabelle 15).

Bei den kranken Kindern zeigt sich weder für die Erstbelastung noch für die Zweitbelastung ein signifikanter Unterschied. Ebenso ergeben sich mittels des Paarvergleiches weder für gesunde noch für kranke Kinder bei den beiden Belastungen signifikante Unterschiede.

Für den Pool konnten ebenfalls im vorliegenden Schrifttum keine Angaben über Doppelbelastungen bei gesunden und kranken Kindern gefunden werden. Anhand der Tabelle 5 ist zu erkennen, daß für die einzelnen Altersgruppen und Belastungen durch Ermittlung der Regressionsgeraden bei gesunden und kranken Kindern kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Ebenso ergeben sich bei Zusammenfassung zu einer Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Zweitbelastung sowie gesunden und kranken Kindern.

In Abbildung 6 kommt der fast identische Verlauf der Regressionsgeraden bei Zusammenfassung der drei Altersgruppen für den Pool bei Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder zur Darstellung - mit leicht fallender Tendenz.

Die Regressionsgeraden für die Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder unterscheiden sich durch die fallende bzw. steigende Tendenz, bei etwa gleichem Ausgangspunkt. Der Pool in der Reparationsphase zeigt also bereits wieder ansteigende Tendenz, ist aber noch nicht zur Norm zurückgekehrt, obwohl insbesondere für ältere Kinder die Nüchternwerte über die ermittelte Norm (siehe Abbildung 2 - Regressionsgerade für die zweite Belastung der kranken Kinder -.-.-.-.-) angestiegen sind.

Der Pool ist das Produkt aus $c^+ \cdot \Delta'$. Δ' der zweiten Belastung der kranken Kinder, liegt jedoch niedriger als Δ' der gesunden Vergleichskinder, so daß sich der Verlauf der Regressionsgeraden für den Pool der zweiten Belastung der kranken Kinder dadurch erklärt.

Aufgrund der einfachen Varianzanalyse (Tabellen 15/15a) ergeben sich für den Pool der Erstbelastung der gesunden Kinder für die drei Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede; bei der Zweitbelastung der gesunden Kinder ist der Pool der Gruppen I gegen III signifikant unterschieden. Bei der ersten Belastung der kranken Kinder unterscheidet sich der Pool der Gruppen I gegen II und bei der zweiten Belastung der kranken Kinder der Pool der Gruppen II gegen III signifikant. Anhand des Paarvergleiches ("t"-Test) zeigt sich für die Gruppe III der kranken Kinder ein signifikanter Unterschied zwischen erster und zweiter Belastung, das heißt, der Pool der zweiten Belastung der kranken Kinder ist signifikant höher als der der ersten Belastung.

Im Schrifttum fanden sich hinsichtlich des Transfer bzw. der turnover rate einige Mitteilungen.

BUSH und CARTWRIGHT (7) fanden bei Infektpatienten eine turnover rate von 0,64 mg/kg/24 Stunden gegenüber einer turnover rate von 0,52 mg/kg/24 Stunden bei Gesunden.

KEIDERLING, LEE und SCHMIDT (50) berechneten den Transfer oberhalb des Vierfachen der Norm bei herabgesetzter Serumisenkonzentration.

Die Auswertung der Tabelle 6 ergibt, daß lediglich der Transfer der Altersgruppe I der zweiten Belastung der

gesunden Kinder sich signifikant vom Transfer der übrigen Gruppen unterscheidet, das heißt, es besteht eine signifikante Altersabhängigkeit. Es ist ferner zu erkennen, daß sich die Regressionsgeraden der Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder innerhalb der drei Altersgruppen nicht wesentlich unterscheiden und in der entsprechenden Gruppe die gleiche Tendenz aufweisen. Zwischen Erst- und Zweitbelastung der kranken Kinder ist für die einzelnen Regressionsgeraden der drei Altersgruppen jeweils ein gegensinniger Verlauf zu erkennen, jedoch kein signifikanter Unterschied. Bei Zusammenfassung zu einer Gruppe ergeben sich für den Transfer der Erst- und Zweitbelastung bei gesunden und kranken Kindern keine signifikanten Unterschiede. Die Abbildung 7 zeigt den praktisch identischen und parallelen Verlauf der Regressionsgeraden für die Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder mit leicht ansteigender Tendenz.

Der Transfer der kranken Kinder (Erstbelastung) ist für die Säuglinge leicht erhöht gegenüber den gesunden. Die Regressionsgerade zeigt eine fallende Tendenz, so daß der Transfer der älteren Kinder bei der ersten Belastung (akutes Stadium) gering unter dem Transfer der gesunden Vergleichskinder liegt.

Die Regressionsgerade für den Transfer der zweiten Belastung der kranken Kinder zeigt einen horizontalen Verlauf mit über der Norm für gesunde Kinder liegenden Werten. Daraus resultiert die Tendenz für einen erhöhten Transfer für alle Altersgruppen, in der akuten und in der Reparationsphase.

Wie aus den Tabellen 15 und 15a hervorgeht, zeigt aufgrund der einfachen Varianzanalyse der Transfer für die einzelnen Altersgruppen der gesunden Kinder bei Erst- und Zweitbelastung keinen signifikanten Unterschied. Lediglich bei der ersten Belastung der kranken Kinder unterscheiden sich der Transfer der Gruppen I gegen II und I gegen III signifikant.

Bei dem Paarvergleich erkennt man, daß sich der Transfer der kranken Kinder der Altersstufe III zwischen Erst- und Zweitbelastung signifikant unterscheiden, das heißt, der Transfer der zweiten Belastung (Rekonvaleszenz) der kranken Kinder ist signifikant größer. Jedoch ergibt sich aufgrund der einfachen Varianzanalyse ebenso die Tendenz - wie bei der Ermittlung der Regressionsgeraden - für einen erhöhten Transfer im akuten Krankheitsstadium und in der Rekonvaleszenz.

Für die Clearance bei infektkranken Patienten fanden sich im vorliegenden Schrifttum keine Mitteilungen.

Die eigenen Ergebnisse für die Clearance lassen für die zweite Belastung der gesunden Kinder der Altersgruppe I und für die erste Belastung der kranken Kinder in der Altersgruppe II eine signifikante Altersabhängigkeit erkennen (Tabelle 7).

Die Regressionsgeraden für die Erst- und Zweitbelastung der gesunden Kinder der einzelnen Altersgruppen unterscheiden sich in der jeweils entsprechenden Gruppe nur gering, jedoch treten für die Regressionsgeraden der kranken Kinder bei Erst- und Zweitbelastung Unterschiede im Verlauf und auch im Steilheitsgrad auf.

Bei Zusammenfassung zu einer Gruppe ergeben sich zwischen gesunden und kranken Kindern keine signifikanten Unterschiede. Die Abbildung 8 lässt jedoch auch für die Clearance Tendenzen sichtbar werden. Die Regressionsgeraden der Erst- und Zweitbelastung bei gesunden Kindern haben in etwa den gleichen Ausgangspunkt und zeigen einen parallelen Verlauf ohne große steigende bzw. fallende Tendenz. Für die kranken Kinder ergibt sich jedoch aufgrund des Verlaufes der Regressionsgeraden eine erhöhte Clearance, für Säuglinge eine größere als für ältere Kinder und für die Zweitbelastung nochmals eine erhöhte Clearance gegenüber der Erstbelastung, jeweils mit fallender Tendenz, entsprechend der Berechnung der Clearance (Produkt aus $k_2 \cdot \Delta'$).

Für die Clearance wurde bei Berechnung durch die einfache Varianzanalyse und auch mit dem Paarvergleich ("t"-Test) weder für gesunde noch für kranke Kinder und auch nicht bei Erst- und Zweitbelastung ein signifikanter Unterschied gefunden. Es zeigten sich jedoch - wie oben schon angeführt - die Tendenz einer erhöhten Clearance für die kranken Kinder bei Erst- und Zweitbelastung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Beim akuten Infekt sinkt die Eisenkonzentration im Serum, in der Reparationsphase steigt sie wieder an.

Um zu klären, ob dieses Verhalten auf einem vermehrten Eisenabstrom aus dem Serum oder auf einem verminderten endogenen Einstrom beruht, wurden bei 45 Kindern mit Infekten in der akuten und in der Reparationsphase je eine intravenöse Eisenbelastung durchgeführt und nach DOST ausgewertet. Von diesen 45 Kindern gehören in die erste Altersgruppe von null bis sechs Monate 13 Kinder, in die zweite Altersgruppe von sechs bis 24 Monate 25 Kinder und in die dritte Altersgruppe von 24 bis 180 Monate sieben Kinder. 15 gesunde Kinder dienten als Kontrolle, wobei für die erste Altersgruppe (null bis sechs Monate) vier Kinder, für die zweite Altersgruppe (sechs bis 24 Monate) sechs Kinder und für die dritte Altersgruppe (24 bis 180 Monate) fünf Kinder jeweils zweimal mit einer intravenösen Eisenbelastung im Abstand von zwei Tagen belastet wurden.

Die statistische Aufarbeitung des Materials mit Hilfe der Berechnung der Regressionsgeraden gegen das Lebensalter, der einfachen Varianzanalyse, des Scheffé-Testes und des "t"-Testes für paarige Stichproben ergab, daß sowohl in der akuten Phase eines Infektes als auch in der Reparationsphase die Tendenz der Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit bei den kranken Kindern gegenüber den gesunden Vergleichskindern zu erkennen ist. Dementsprechend ist die Eliminationskonstante vergrößert und der Transfer (Umsatz) vermehrt.

Zwischen den einzelnen Gruppen lassen sich im großen und ganzen keine signifikanten Unterschiede errechnen, wenn auch gelegentliche Trends sichtbar werden.

Demnach beruht der niedrige Serumeisenspiegel bei Kindern mit einem Infekt auf einem vermehrten endogenen Eisenabfluss und auf einem vermehrten Umsatz.

Ein entsprechender endogener Zustrom bleibt aus.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. v. BERTALNAFFY, L.:

Theoretische Biologie, Bd. II:
Stoffwechsel und Wachstum.
Berlin-Zehlendorf 1942; 2. Aufl.
Bern 1952
Biophysik des Fließgleichgewichts.
Braunschweig 1953

2. BETKE, K.:

Anämiebehandlung im Kindesalter.
Mschr. Kinderhk. 112, 139-143

3. BETKE, K.:

Die Anämien des Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 86, 66-72
(1961)

4. BETKE, K.:

Hämatologie der ersten Lebenszeit.
Ergeb. d. Inn. Med. und Kinder-
heilk.
Neue Folge 2, 437-509 (1958)

5. BRAUNSTEINER, H., E. GISINGER und F. PAKESCH:

Ferritin, Transferrin und Serum-
eisen.
Klin. Wschr. 30, 394-401 (1952)

6. BRENNER, W.:

Beiträge zur Kenntnis des Eisen-
und Kupferstoffwechsel im Kindes-
alter.
Z. Kinderheilk. 66, 14-35 (1948)

7. BUSH, J.A. and J.E. CARTWRIGHT:
Ferrokinetics in anemia of infection.
J. Clin. Invest. 33, 921 (1954)
8. BÜCHMANN, P. und E. HEYL:
Die Bewegung des Serumeisens bei der Grippe.
Klin. Wschr. 18, 990-992 (1939)
9. BÜCHMANN, P.: Eisenresorption und Kinetik.
Ergebn. d. Inn. Med. und Kinderheilk. 64, 505-622 (1944)
10. BÜCHMANN, P.: Zur Pathogenese der Infektanämie.
Dtsch. med. Wschr. 76, 921-925 (1951)
11. CARTWRIGHT, G.E., M.A. LAURITSEN, S. HUMPHREYS,
P.J. JONES, I.M. MERRILL and M.M. WINTROBE:
The anemia of infection. II,
The experimental production of
hypoferremia and anemia in dogs.
J. Clin. Invest. 25, 81-86 (1946)
12. CARTWRIGHT, G.E., M.A. LAURITSEN, S. HUMPHREYS,
P.J. JONES, I.M. MERRILL and M.M. WINTROBE:
The anemia associated with chronic
infection.
Science 103, 72-73 (1946)

13. CARTWRIGHT, G.E., C.M. HUGHLEY, H. ASHENBRUCKER,
J. FAY and M.M. WINTROBE:
Studies on free erythrocytes pro-
toporphyrin, plasma iron and
plasma copper in normal and ane-
mic subjects.
Blood 3, 501-525 (1948)
14. CARTWRIGHT, G.E. and M.M. WINTROBE:
Chemical, clinical and immunolo-
gical studies on the products of
human plasma fractionation. XXXIX.
The anemia of infection, studies
on the iron-binding capacity of
serum.
J. Clin. Invest. 28, 86-98 (1949)
15. CARTWRIGHT, G.E., L.D. HAMILTON, C.J. GUBLER, N.M.
FELLOWS, H. ASHENBRUCKER and M.M. WINTROBE:
The anemia of infection. XIII.
Studies on experimentally produced
acute hypoferremia in dogs and the
relationship of the adrenal cortex
to hypoferremia.
J. Clin. Invest. 30, 161-173 (1951)
16. DOCTOR, S., H. RIND und E. GLADTKE:
Die enterale Eisenabsorption bei
gesunden und kranken Kindern.
Münch. med. Wschr. 49, 2860-2865
(1968)

17. DOST, F.H.: Die Clearance.
Klin. Wschr. 27, 257-264 (1949)
18. DOST, F.H.: Der Blutspiegel.
VEB Georg Thieme Verlag,
Leipzig (1953)
19. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1968)
20. DOST, F.H.: Über ein einfaches statistisches
Dosis-Umsatz-Gesetz.
Klin. Wschr. 36, 655-657 (1958)
21. DOST, F.H.: Beispiele für Untersuchungen des
Stoffumsatzes beim Kind ohne An-
wendung radioactiver Isotope.
Mschr. für Kinderheilk. 106,
432-435 (1958)
22. DOST, F.H.: Ein Verfahren zur Ermittlung des
absoluten Transportvermögens des
Blutes im Fließgleichgewicht.
Klin. Wschr. 40, 732-733 (1962)
23. DOST, F.H.: Fließgleichgewicht im strömenden
Blut.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1833-1840
(1962)

24. DOST, F.H. und E. GLADTKE:

Darstellung des metabolischen Begriffs "Transfer" am Beispiel einer analogen Einführung von p-Aminohippursäure (PAH) in das Blut des Menschen.

Klin. Wschr. 40, 784-786 (1962)

25. DUBACH, R., S.T.E. CALLENDER and C.V. MOORE:

Studies in iron transportation and metabolism. VI.

Absorption of radioactive iron in patients with fever and with anemias of varied etiology.

Blood 3, 526-540 (1948)

26. GLADTKE, E.:

Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie.

Ärztl. Lab. 10, 16-22 (1964)

27. GLADTKE, E.:

Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie.

Ärztl. Lab. 10, 47-53 (1964)

28. GLADTKE, E. und A. SCHOLZ:

Kinetische Untersuchungen mit radioaktivem (Fe^{59})- und nicht-aktivem (Fe^{59})-Eisen im Serum.

Verhlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.

70, Kongr. 1964, 390-393

29. GLADTKE, E., H. RIND und F.H. DOST:
Die Bestimmung der Absorptionsrate
nach dem Dost'schen Verfahren am
Beispiel der intestinalen Eisen-
aufnahme beim Kinde.
Helv. Paed. Acta 6, 566-570 (1964)
30. GLADTKE, E. und H. RIND:
Untersuchungen zur Eisentherapie
im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1547-1552
(1966)
31. GLADTKE, E. und H. RIND:
Die Serumeisenkonzentration bei
reifen und unreifen Kindern.
Klin. Wschr. 44, 88-90 (1966)
32. GLADTKE, E. und H.M. v. HATTINGBERG:
Die Pharmakokinetik endogener Sub-
stanzen.
Z. Kinderheilk. 108, 201-207
(1970)
33. GLADTKE, E. und H.M. v. HATTINGBERG:
Pharmakokinetik.
Springer Verlag, Berlin - Heidel-
berg - New York (1973)
34. GOLDECK, H. und D. REMY:
Intravenöse Behandlung siderope-
nischer Anämien mit Ferrisaccharat.
Dtsch. med. Wschr. 75, 358-361
(1950)

35. GOLDECK, H. und D. REMY:

Über die Abwanderungsgeschwindigkeit des Eisens nach intravenösen Eisen^{III}-Gaben.

Klin. Wschr. 31, 608-611 (1953)

36. GREENBERG, G.R., H. ASHENBRUCKER, M. LAURITSEN and M.M. WINTROBE:

The anemia of infection. IV.

The lack of relationship between the diversion of iron from the plasma and the origin of the anemia.

J. Clin. Invest. 26, 114-120
(1947)

37. GREENBERG, G.R., H. ASHENBRUCKER, M. LAURITSEN, W. WORTH, S.R. HUMPHREYS and M.M. WINTROBE:

The anemia of infection. V.

Fate of injected radioactive iron in the presence of inflammation.

J. Clin. Invest. 26, 121-125
(1947)

38. GROSS, F.:

Iron metabolism.

Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1964)

39. GUBLER, C.J., G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE:

The anemia of infection. X.

The effect of infection on the absorption and storage of iron by the rat.

J. Biol. Chem. 184, 563-573
(1950)

40. GUBLER, C.J., G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE:
The anemia of infection. XI.
The effect of turpentine and cobalt on the absorption of iron by the rat.
J. Biol. Chem. 184, 575-578
(1950)
41. HAHN, P.F., E.L. CAROTHERS, R.O. CANNON, C.W.
SHEPPARD, W.J. DARBY, M.M. KASER, G.S. Mc CLELLAN
and P.M. DENSEN:
Iron uptake in 750 cases of human pregnancy using the radioactive isotope iron⁵⁹.
Fed. Proc. 6, 392 (1947)
42. HEILMEYER, L. und K. PLÖTNER:
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
Gustav Fischer Verlag, Jena
(1937)
43. HEILMEYER, L. und G. STÜWE:
Der Eisen-Kupferantagonismus im Blutplasma beim Infektgeschehen.
Klin. Wschr. 17, 925-927 (1938)
44. HEILMEYER, L., W. KEIDERLING und G. STÜWE:
Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen.
Gustav Fischer Verlag, Jena
(1941)

45. HEILMEYER, L.: Die Eisenstoffwechselstörung beim Infekt.
In: Die Eisentherapie und ihre Grundlagen.
Verlag von S. Hirzel, Leipzig
(1944), S. 61-74
46. HEILMEYER, L., W. KEIDERLING und F. WÖHLER:
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt
und die Entgiftungsfunktion des
Speichereisens.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1965-1974
(1958)
47. HEILMEYER, L. und F. WÖHLER:
Über die Entgiftungsfunktion des
Speichereisens. Tierexperimentelle
Untersuchungen über die Ent-
giftungsfunktion von Botulismus A-,
Tetanus- und Diphtherietoxin durch
Hämosiderin und reduzierende Stoffe.
Klin. Wschr. 45, 785-789 (1959)
48. HEINRICH, H.C. und H. BARTELS:
Bestimmungsmethoden und Normalbe-
reiche der intestinalen Eisen-
resorption beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 553-558 (1967)
49. HEINRICH, H.C., H. BARTELS, Ch. GOETZE und K.H.
SCHÄFER:
Normalbereich der intestinalen Ei-
senresorption bei Neugeborenen und
Säuglingen.
Kl. Wschr. 47, 984-991 (1969)

50. JASINSKI, B.: Eisenresorption und Infektion.
Erkennung des Eisenmangels bei
Infektionskrankheiten durch Be-
lastungsversuch. Pathogenese
der Infektanämie.
Acta haemat. (Basel) 3, 17-26
(1959)
51. JEFFREY, M.R., H.F. FREUNDLICH and D. WATSON:
Absorption and utilization of
radioiron in rheumatoid disease.
Clin. Sci. 14, 395-406 (1955)
52. KEIDERLING, W., M. LEE und H.A.E. SCHMIDT:
Über die Dynamik des Eisenstoff-
wechsel und seine Beeinflussung
durch entzündliche Reize.
Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
62, 356-359 (1956)
53. KEIDERLING, W.: Über die Ferrokinetik beim Infekt.
Schweiz. med. Wschr. 88, 965-969
(1958)
54. KEIDERLING, W.: Eisenstoffwechsel.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1959)
55. KEIDERLING, W., W. DISCHLER, H. WAGNER und O. LORENZ:
Die Eisenabsorption beim Infekt.
Dtsch. med. Wschr. 89, 719-722
(1964)

56. KÜLLE, G. und E. STOEBER:

Die Anämie bei rheumatoider Arthritis im Kindesalter. II.
Mitteilung: Blutbild, Blutfarbstoffwechsel, Eisenstoffwechsel bei Kindern mit rheumatoider Arthritis.
Z. f. Rheumaforschung 19, 331 - 345 (1960)

57. MOORE, C.V. und E.B. BROWN:

Der Eisenstoffwechsel.
Documenta Geigy, Acta clinica, Nr. 7

58. OVERKAMP, H.: Über die Serumeiserniedrigung bei Infektionskrankheiten.
Klin. Wschr. 31, 53-56 (1953)

59. PRICE, D.C., S.H. COHN, L.R. WASSERMAN, P.G. REIZENSTEIN and E.P. CRONKITE:

The determination of iron absorption and loss by whole body counting.
Blood 20, 517-531 (1962)

60. RECHENBERGER, J.: Über die Altersabhängigkeit der Eisenresorption.
Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1952, 475-476

61. RECHENBERGER, J. und G. HEVELKE:

Die Abwanderungsgeschwindigkeit
intravenös verabfolgten Eisens
aus der Blutbahn in Abhängigkeit
vom Lebensalter.

Z. für Altersforschung IX, 92-98
(1955)

62. RIND, H., E. GLADTKE und F.H. DOST:

Untersuchung über den Eisenstoff-
wechsel des Kindes ohne Anwendung
radioaktiver Isotope.

Dtsch. med. Wschr. 90, 1124-1127
(1965)

63. SCHÄFER, K.H.:

Zur Pathogenese der Infektanämie,
insbesondere ihre Beziehungen zum
Eisenstoffwechsel des wachsenden
Organismus.

Klin. Wschr. 19, 590-594 (1940)

64. SCHÄFER, K.H.:

Untersuchungen über den exogenen
Eisenstoffwechsel bei fieberhaf-
ten Infekten im Kindesalter.

Klin. Wschr. 19, 979-982 (1940)

65. SCHÄFER, K.H.:

Über den Einfluss von Infektionen
und ähnlichen Vorgängen auf den
Eisenstoffwechsel.

1. Der Einfluss von Infektionen,
Intoxikationen und von Sensibili-
sierung gegen artfremdes Serum auf
den Gesamteisen Gehalt als Maß für
den Eisenbedarf des Organismus.

Z. exper. Med. 110, 678-696 (1942)

66. SCHÄFER, K.H.: Über den Einfluss von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel.
2. Die im Verlauf von Infektionen und Intoxikationen auftretenden intermediären Eisenverschiebungen.
Z. exper. Med. 110, 697-712 (1942)
67. SCHÄFER, K.H.: Über den Einfluss von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel.
3. Untersuchungen über die Rolle des reticuloendothelialen Systems, insbesondere der Milz in dem von Infektionen beeinflussten Eisenstoffwechselgeschehen.
Z. exper. Med. 110, 713-731 (1942)
68. SCHÄFER, K.H. und I. BOENECKE:
Die neurovegetative Lenkung des Eisenstoffwechsel.
Klin. Wschr. 27, 177-178 (1949)
69. SCHÄFER, K.H.: Eisenstoffwechsel
Monatsschr. f. Kinderheilk. 27, 142-151 (1949)
70. SCHÄFER, K.H.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus.
Ergeb. d. Inn. Med. und Kinderhk., Neue Folge, 4. Bd. 706-805 (1953)

71. SCHÄFER, K.H. und A. BREYER:
Experimentelle Untersuchungen zur
Frage der Eisenresorption im In-
fekt.
Klin. Wschr. 34, 54-55 (1956)
72. SCHÄFER, K.H.: Zur Physiologie des Eisenstoff-
wechsel.
Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
70, 262-272 (1964)
73. SCHAPIRA, G.: Iron metabolism, past present and
future.
In: Iron Metabolism, 1 - 8 ,
Springer Verlag (1964)
74. SCHULTEN, H. und W. PRIBILLA:
Eisentherapie in Eisenstoffwechsel
von W. Keiderling, 253-280
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1959)
75. THOENES, F. und R. ASCHAFFENBURG:
Der Eisenstoffwechsel des wachsen-
den Organismus.
Abhdlg. aus der Kinderheilkunde
und ihren Grenzgebieten, Beiheft
zum Jahrbuch für Kinderheilkunde,
Heft 35, Berlin 1934, Verlag von
S. Karger
76. VAHLQUIST, Bo. C.:
Das Serumeisen.
Acta paed. (Stockh.) Bd. 28,
Suppl. Nr. 5, Uppsala (1941)

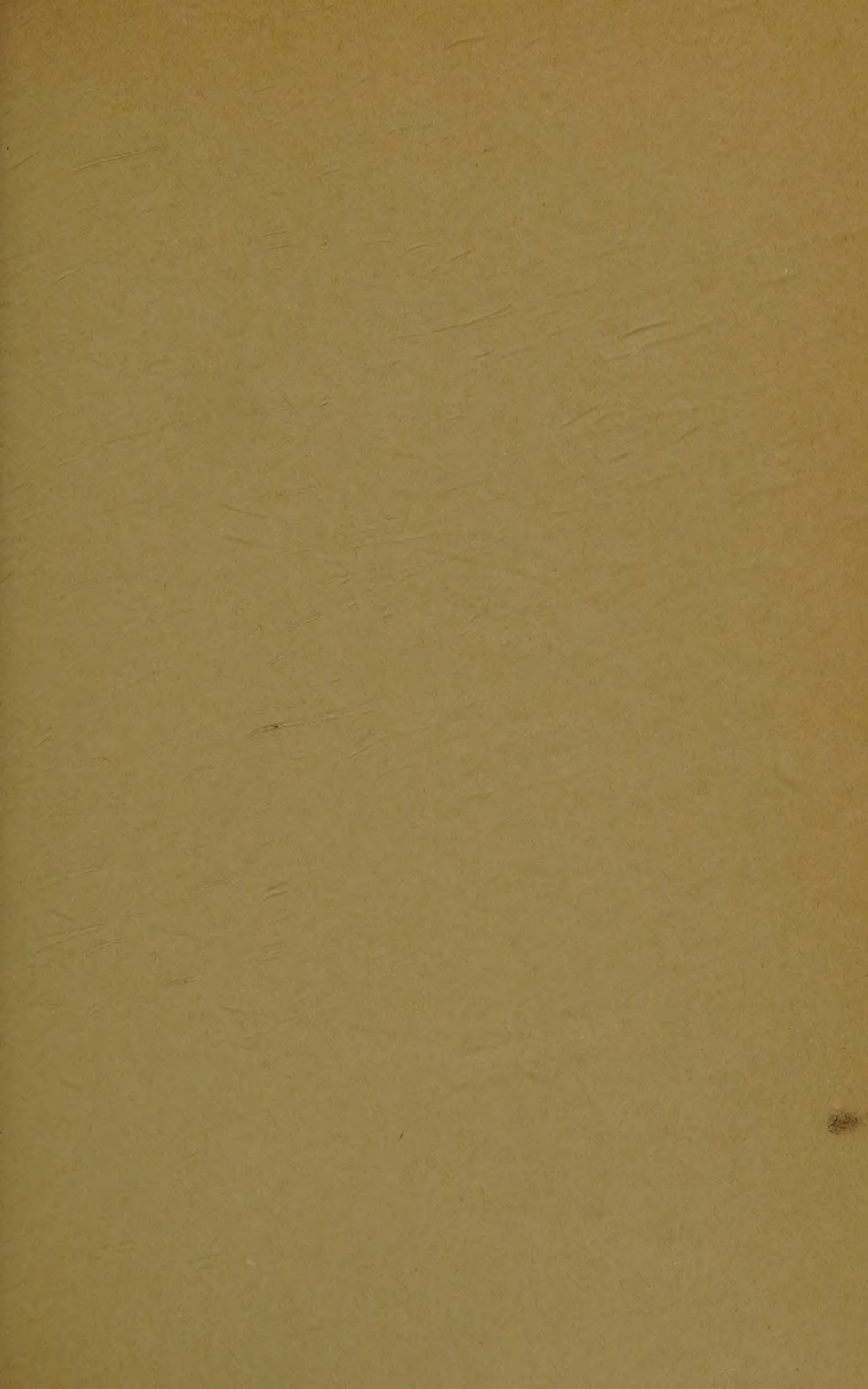
7. LEBENS LAUF

	Hans Berendonk
4. Mai 1940	geboren in Dankmarshausen (Thüringen), verheiratet mit Marguerite Berendonk, geb. Schaub, 2 Kinder
1946 - 1958	Grund- und Oberschule in Dankmarshausen und Eisenach/Ostdeutschland
1958	Abitur in Eisenach/Ostdeutschland
Dez. 1958	Übersiedlung nach Westdeutschland
1959 - 1965	Medizinstudium an den Universitäten Mainz, Hamburg, Innsbruck, Würzburg
1965	Medizinisches Staatsexamen in Würzburg
1966 - 1967	Medizinalassistent für 10 Monate an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg (Prof. Dr. Schaltenbrand)
1967 - 1968	Medizinalassistent für 6 Monate an der Kurklinik für Innere Medizin in Bad Kissingen (Prof. Dr. Schulze)
1968	Medizinalassistent für 6 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf (Prof. Dr. Forssmann)
1968 - 1969	Medizinalassistent für 4 Monate an der Universitätsfrauenklinik Gießen (Prof. Dr. Kepp)
Januar 1969	Approbation als Arzt
Febr. 1969 bis heute	Assistent an der Universitätskinderklinik Gießen (Prof. Dr. Dost)

Herrn Prof. Dr. F.H. Dost danke ich für
seine Ratschläge bei Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Glatke danke ich für
die Überlassung des Themas sowie für seine
Hilfe und Unterstützung bei der Durchfüh-
rung der Arbeit.

Herrn Dipl. Math. W. Hoebe, Institut für
Medizinische Statistik und Dokumentation
der Universität Gießen, danke ich für seine
Hilfe bei den statistischen Berechnungen.



Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12